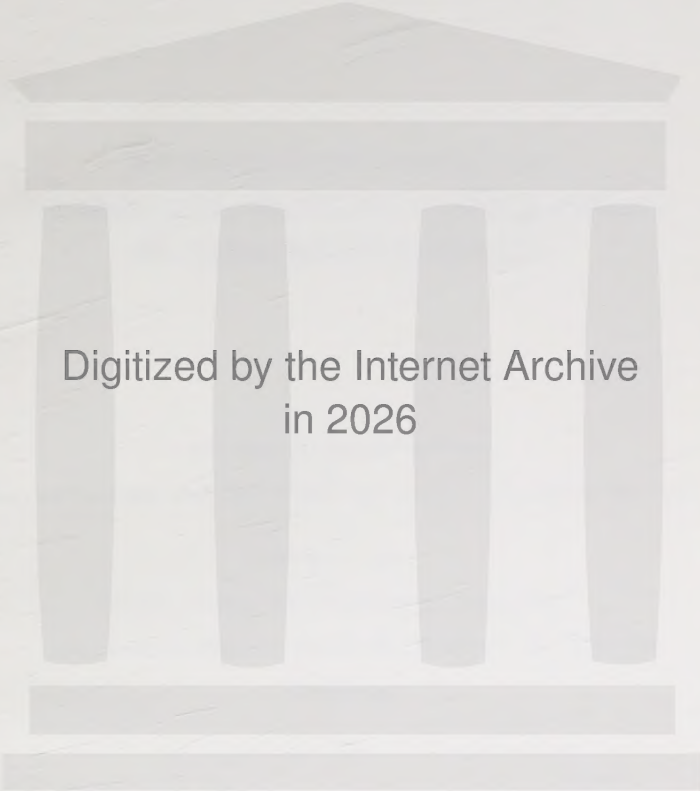


DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON
INITIALBEFUNDEN UND DER ART
DER ERSTEN THERAPIE
BEI LYMPHOGRANULOMATOSEKRANKEN

Irene Schwarz

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0061

Aus der Hämatologischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München - Schwabing
Direktor: Prof. Dr. H. B e g e m a n n

DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON
INITIALBEFUNDEN UND DER ART DER ERSTEN THERAPIE
BEI LYMPHOGRANULOMATOSEKRANKEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt

von

Irene Schwarz
aus Ingolstadt / Donau
München 1974



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität München.

Berichterstatter:	Prof. H. Begemann
Mitberichterstatter:	Prof. E. Buchborn
Dekan:	Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.1974

A d d e n d u m

Für die Anregung und Leitung der Arbeit danke ich
Herrn Prof. Dr. H. Begemann besonders herzlich.

Für die statistische Beratung bei der Abfassung dieser Arbeit danke ich dem Institut für Medizinische Datenverarbeitung der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), München, Arabellastraße.

G l i e d e r u n g

A. Einleitung

B. Material und Methodik

I. 1. Herkunft des Patientengutes

2. Kriterien der Auswahl

3. Beschreibung des Patientengutes (Alters- und Geschlechtsverteilung)

II. Methodik

1. Definition von Überlebenszeit (ÜLZ) und Überlebensrate (ÜLR)

2. Signifikanz der Ergebnisse

3. Probleme der katamnestischen Untersuchung

C. Ergebnisse

1. Überlebensrate (ÜLR) des gesamten beobachteten Patientengutes

2. Einfluß von Alter und Geschlecht

3. Bedeutung der Initialsymptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß

4. Einfluß der initialen Hepato-, Spleno- und Hepatosplenomegalie auf die Überlebensrate

5. Verhalten der absoluten Lymphozytenzahlen bei Patienten mit besonders kurzen (bis 18 Mo.) und langen (üb. 48 Mo.) Überlebenszeiten

6. Bedeutung der Art eines lymphogranulomatös
befallenen Organs, das nicht dem lymphatischen
System angehört, für die Lebenserwartung

7. Einfluß der initialen Therapieart

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

G. Lebenslauf

DIE PROGNOTISCHE BEDEUTUNG VON
INITIALBEFUNDEN UND DER ART DER ERSTEN THERAPIE
BEI LYMPHOGRANULOMATOSEKRANKEN

A. E i n l e i t u n g

Die Lymphogranulomatose (Lgr) ist eine Erkrankung, die das lymphatische Gewebe befällt und meist im Spätstadium auch auf Organe übergreift, die nicht dem lymphatischen System angehören. Da sowohl die Symptome als auch der Verlauf sehr mannigfaltig und wechselhaft sind, bereitet es oft große Schwierigkeiten, diese Krankheit überhaupt zu diagnostizieren und sie hinsichtlich ihrer Prognose zu beurteilen.

So kann sie sich zum ersten Mal bemerkbar machen durch sicht- bzw. tastbare Lymphknotenschwellungen, oder nur durch allgemeine Krankheitszeichen wie Fieber, Juckreiz, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme.

Oft zeigt sie sich aber auch in Symptomen, die zunächst auf eine Primärerkrankung eines Organs schließen lassen, die aber darauf beruhen, daß innere Organe durch Lymphknotenschwellungen verdrängt oder gestaut werden bzw. schon lymphogranulomatös befallen sind. Solche Symptome sind z.B. Atembeschwerden, Husten, Auswurf, Gefäßstauungen, Ikterus, Brust-, Bauch- und Gliederschmerzen, Obstipation, Durchfall, Meteorismus, Alkoholschmerz etc.

Im Blutbild lassen sich auch schon zu Beginn der Lgr. Veränderungen wie Leukozytosen bzw. -penien, Lymphozytosen bzw. -penien, Thrombozytosen bzw. -penien, normo-,

hypo- und hyperchrome Anämien feststellen. Eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Dysproteinämie, vor allem in Richtung auf eine Vermehrung der α_2 - und Verminderung der γ -Globuline spiegeln oft das Ausmaß der Aktivität der Krankheit wieder.

Auch der Verlauf der Lgr ist sehr unterschiedlich und bisher immer noch unberechenbar.

So geht ein hochakutes Krankheitsbild mit scheinbar desolater Prognose in eine Phase oft jahrelanger Beschwerdefreiheit und auch klinisch objektivierbarer Remission über, während über lange Zeit hinweg blande Verläufe plötzlich Zeichen einer gesteigerten Aktivität zeigen und unbeeinflussbar in einem manchmal fulminant verlaufenden Terminalstadium enden. Dabei kann man Überlebenszeiten von wenigen Wochen bis, in einzelnen Fällen, über 20 Jahren beobachten.

Die außerordentliche Variationsbreite dieser Krankheit hat immer wieder dazu angeregt, Kriterien zu finden, die im Einzelfall Schlüsse auf die Prognose erlauben.

In der vorliegenden Arbeit wurden jene Faktoren untersucht, die auf Grund von Literaturstudien bzw. eigenen Erfahrungen bei der Durchsicht der Krankenblätter zur Beurteilung der Prognose im Anfangsstadium als wichtig erschienen.

Es handelt sich dabei um:

Alter und Geschlecht

Aktivitätssymptome Fieber, Juckreiz, Nachtschweiß
Hepato-, Spleno- und Hepatosplenomegalie

Absolute Lymphozytenzahlen

Befall nicht lymphatischer Organe

Therapie im Anfangsstadium

In dieser Arbeit finden sich keine Untersuchungen über die Bedeutung der Histologie und der Immunologie, und zwar aus folgenden Gründen:

Histologie:

Viele Pathologen stellten nur die Diagnose "Klassische Lymphogranulomatose" bzw. brachten eine Beschreibung des Präparates, ohne sich an eine der heute gebräuchlichen Einteilungen, z.B. nach Lukes und Butler zu halten.

Ein weiterer Punkt ist, daß nach der Literaturangabe verschiedene histologische Formen bei dem gleichen Patienten vorkommen können, selten sogar in einem einzigen Lymphknoten (LENNERT, 49,50; CIECHANOWSKI, 10). Auch gibt es Untersuchungen darüber, daß ein und das selbe Präparat bei Untersuchung durch verschiedene Pathologen unterschiedlichen Klassen zugeordnet wird. (COPPLESON L.W. et al., 11)

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen war es unmöglich, die uns vorliegenden histologischen Angaben in irgendeiner Form zu werten.

Immunologie:

Die Immunologie ist bei der Lymphogranulomatose gerade in den letzten Jahren in den Vordergrund des Interesses gerückt. Immunologische Tests waren aber leider so selten durchgeführt worden, daß sie als Grundlage für eine Arbeit nicht verwendet werden konnten.

B. M a t e r i a l u n d M e t h o d i k

I.1 Herkunft des Patientengutes

Die vorliegende Arbeit ist eine katamnestische Studie, die in mehreren Städten in der Bundesrepublik durchgeführt wurde.

Sie stützt sich konkret auf Krankenblätter aus den Jahren 1964-69 des Schwabinger Krankenhauses München, (184 Pat.), der Medizinischen Universitätsklinik in Freiburg (469 Pat.) und der I. und II. Medizinischen Universitätskliniken in Kiel (128 Pat.).

Die Ausdehnung auf mehrere Kliniken brachte den Vorteil, über die verhältnismäßig immer noch seltene Erkrankung genügend Material zu bekommen, was sich auf die Aussagekraft der Ergebnisse positiv auswirkt. Die auf diese Weise erreichte relative Fülle des Materials und damit dessen Möglichkeiten wurden durch die Inhomogenität des Patientengutes wieder beschränkt (siehe II.3 Probleme...) Andererseits lagen damit 3 verschiedene Kollektive vor, bei deren Vergleich sich zusätzlich wichtige Aspekte ergaben. Bei entsprechender Gelegenheit wird auf das gleiche bzw. unterschiedliche Verhalten der Kollektive jeweils eingegangen.

2. Kriterien der Auswahl

- a) Die Erkrankung mußte zwischen dem 1.1.1964 und 31.12.1969 diagnostiziert worden sein. Jeder Patient wurde bis zum 1.2.1971 beobachtet, das ergibt eine mindestens einjährige bis siebenjährige Beobachtungszeit.
Die Begründung für die Wahl dieses Zeitraumes liegt darin, daß um 1964 eine Änderung in der Strahlentherapie erfolgte. Damals wurde die bis dahin übliche Therapie mit

Röntgenstrahlen immer häufiger durch die heute fast überall gebräuchliche Hochvolttherapie (Telekobaltbestrahlung) ersetzt. Somit entsprechen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse eher den heutigen Bedingungen.

- b) Eine einwandfreie histologische Diagnose mußte gestellt worden sein, da alle übrigen diagnostischen Kriterien vieldeutig und daher ungeeignet sind (BECKER 6).
- c) Die Erstbehandlung mußte in den genannten Kliniken erfolgt sein, da in kleineren Krankenhäusern anbehandelte Fälle eine positive oder negative Auslese darstellen könnten. Zudem stützt sich diese Arbeit auf die Initialbefunde, die wahrscheinlich aus anderen Kliniken nur sehr lückenhaft hätten beschafft werden können.
- d) Die Patienten durften keine anderen beeinträchtigenden Erkrankungen haben.
- e) Desgleichen wurden Fälle aus der Kinderklinik und Schwangere ausgeschlossen, da sich diese deutlich unter anderen Bedingungen als die übrigen Patienten befinden (HARTWEG, BRAUN 35; GOTHE, PALIWODA, VOGT 29; LÜTZENBURGER, BRANDENBURG 52).
- f) Ausländer wurden nicht berücksichtigt, da bei diesen möglicherweise weitere Faktoren, z.B. genetische, eine die Prognose verändernde Rolle spielen (DÖRKEN 14, DOLL, PAYNE, WATERHOUSE 15).

Von den ursprünglich 781 Patienten verblieben somit 152.

3. Beschreibung des Patientengutes Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 152 Patienten waren 99 Männer und 53 Frauen.

Das ergibt eine prozentuale Verteilung von

Männer = 65,2 %

Frauen = 34,8 %

also ein eindeutiges Überwiegen der Männer.

Geschlechtsverteilung bei den Münchner, Freiburger und Kieler Kollektiven getrennt (Tab. 1):

	Männer (Zahl = %)	Frauen (Zahl = %)
Münchner Kollektiv	34 = 63,2 %	20 = 37 %
Freiburger "	37 = 67,3%	18 = 32,7%
Kieler "	28 = 65,2%	15 = 34,8%
Gesamt "	99 = 65,2%	53 = 34,8%

Tab. 1:

Der prozentuale Anteil der Männer und Frauen ist in den einzelnen Kollektiven annähernd gleich groß (2/3 Männer, 1/3 Frauen) wie beim Gesamtpatientengut.



Tab. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung (n = 152 Pat.)
Aufgetragen in absoluten Zahlen

Diese Tabelle veranschaulicht Alters- und Geschlechtsverteilung für das gesamte Patientenkollektiv. Der Anteil der Männer und Frauen ist getrennt eingezeichnet. Dabei zeigen sich mehr oder weniger deutlich zwei Gipfel, ein erster um das 2. - 3. Jahrzehnt, und ein zweiter um das 5. - 6. Jahrzehnt.

Interessanterweise ist im Alter über 70 Jahren der Anteil der Frauen höher als der der Männer. Dies kann jedoch ein Zufallsbefund sein. Allerdings fand auch MATZKER (55) in 120 Fällen, daß Frauen im höheren Lebensalter öfter an Lgr erkranken als Männer. Diese Zunahme der Erkrankungshäufigkeit bei Frauen im höheren Lebensalter ist möglicherweise nur eine relative und hat wahrscheinlich ihre Begründung in der höheren Lebenserwartung der Frauen, die damit in dieser Altersgruppe stärker vertreten sind als die Männer.

Dieses Ergebnis bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung stimmt mit den meisten Statistiken überein (EDER, ZAGEL, 18; DÖRKEN, 13, 14; GROSS, ZACH, SCHULTEN, 32; MUSSHOF, 57).

Um auch die Altersverteilung bei den Münchner, Freiburger und Kieler Kollektiven wenigstens im groben zu prüfen und darzustellen, wurden die Männer und Frauen in zwei Altersgruppen geteilt, in eine bis zum 50. Lebensjahr und eine darüber.

	Männer		Frauen	
	bis 50 Jahre	über 50 Jahre	bis 50 Jahre	üb.50 Jhr.
Münchner Kollekt.	23 = 67,7%	11 = 32,3%	15 = 75,0%	5 = 25,0%
Freiburger "	27 = 72,5%	10 = 27,5%	12 = 66,7%	6 = 33,3%
Kieler "	+ 19 = 67,9%	9 = 32,1%	11 = 73,4%	4 = 26,6%
Gesamtkollektiv	69 = 69,7%	30 = 30,3%	38 = 71,7%	15 = 28,3%

Tab. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung für das Münchner, Freiburger, Kieler und Gesamtkollektiv
(n = 152 Pat.)

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß alle drei Einzelkollektive ähnlich strukturiert sind wie das Gesamtkollektiv. Diese Feststellung ist sehr wichtig, da sie eine positive Aussage über die Homogenität des Gesamtpatientengutes darstellt. Wie oben schon ausgeführt, ist das hier untersuchte Gesamtpatientengut auch ähnlich aufgebaut wie die in der Literatur beschriebenen. Damit ist die Voraussetzung für einen Vergleich der aus dieser Arbeit resultierenden Ergebnisse mit denen anderer Autoren in großem Maße gegeben.

II. M e t h o d i k

1. Definition von Überlebenszeit (ÜLZ) und Überlebensrate (ÜLR)

Um eine Aussage über die Prognose machen zu können, ermittelt man die Überlebenszeiten der Patienten. Das ist normalerweise die Zeitspanne vom ersten Auftreten der krankheitstypischen Symptome bis zum Tod des Patienten.

Der Beginn der Lgr ist allerdings oft nur schwer zu definieren. Die Patienten geben z.B. in der Anamnese häufig an, vor einiger Zeit eine "Grippe" durchgemacht zu haben. Dabei ist es fast unmöglich, zu unterscheiden, ob es sich um eine Grippe oder schon um den ersten Schub der Lgr gehandelt hat. Die Wahrscheinlichkeit, den Beginn der Lgr mit einer Grippe zu verwechseln, ist besonders groß, da die Lgr oft wie eine solche beginnt, mit uncharakteristischen Symptomen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Husten etc. Hinzu kommt, daß die Lgr, ähnlich wie die Grippe, gehäuft in der kälteren Jahreszeit auftritt (in diesem Kollektiv fiel der Krankheitsbeginn bei 60,4 % der Patienten in die Zeit zwischen Oktober und März; HARTWICH und SCHLABECK, 36, und UHL und MITARB., 83, fanden dies bei ca. 70 % von 261 bzw. 236 Pat.)

Eine weitere Schwierigkeit, den Beginn der Lgr zu bestimmen entsteht, wenn die Krankheit ohne tastbare Lymphknotenschwellungen beginnt (z.B. Primärbefall des Mediastinums), lange Zeit symptomlos bleibt und erst bei einer Röntgenreihenuntersuchung entdeckt wird.

Andere Unsicherheitsfaktoren sind unterschiedliche Indolenz der Patienten, oder in der Anamnese schon weiter zurückliegende Lymphknotenschwellungen unklarer Genese.

Aus diesen Gründen wurde das Datum der hinstoligisch gestellten Diagnose, das zudem meist mit dem Therapiebeginn zusammenfällt, als der Zeitpunkt gewählt, von dem aus die ÜLZ berechnet wurde. Der bei dieser Berechnung auftretende Meßfehler (unterschiedliche Anamnesedauer) kann vernachlässigt werden, da er alle Patienten gleichmäßig betrifft.

Die alleinige Bestimmung der ÜLZ als Grundlage für eine prognostische Aussage ist aber insofern keine praktikable Methode, da sie den Tod des Patienten voraussetzt. Dadurch könnten die noch lebenden Patienten aus diesem Krankengut nicht in diese Untersuchung miteinbezogen werden, wodurch Patientenzahl und damit auch die Aussagekraft der Arbeit erheblich gesenkt werden würden. Ein exaktes Verfahren, bei dem auch die noch lebenden Patienten berücksichtigt werden können, ohne das Ergebnis zu verfälschen, ist die Ermittlung der prozentualen Überlebensrate. Dazu wird die ÜLZ in Beziehung zur Beobachtungszeit gesetzt, d.h., es wird angegeben, wieviel Prozent von Patienten gleicher Beobachtungszeit einen bestimmten Zeitraum überleben. In den meisten Fällen wurde die auch bei anderen Autoren übliche 5-Jahres-ÜLR bestimmt, so daß ein direkter Vergleich möglich ist. Bei der Betrachtung der Kurven der 1-5 Jahres-ÜLRen wird man hin und wieder feststellen, daß nach einer Beobachtungszeit von 4-5 Jahren prozentual mehr Patienten leben als z.B. nach 3 Jahren, daß die ÜLR-Kurve also wieder etwas ansteigt.

Dieses auf den ersten Blick unlogische Verhalten findet seine Erklärung darin, daß die Zahl der Patienten, die 4 oder 5 Jahre beobachtet wurden, kleiner ist als die der kürzere Zeit Beobachteten, wodurch die Abweichung vom tatsächlichen Wert naturgemäß größer wurde. Dennoch sind auch diese Kurven zum Aufzeigen der Tendenzen gut brauchbar.

2. Signifikanz der Ergebnisse

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde nicht geprüft. Dazu müßten nämlich noch strengere Kriterien nach Homogenität einer Stichprobe erfüllt werden:

Das Gesamtpatientengut müßte in nach Geschlecht und mehreren Altersklassen getrennte Gruppen geschichtet werden, in denen dann einzeln die Verteilung der Variablen festgestellt wird. Erst wenn solche homogenen Gruppen gefunden worden sind, könnte man beispielsweise den Einfluß der verschiedenen Therapiearten untersuchen, Vergleiche sowohl zwischen den Gruppen als auch den diversen Therapiearten anstellen und dann mit den verschiedenen Signifikanztesten die Stichhaltigkeit der gefundenen Werte prüfen.

In der Literatur kann man immer wieder eine Absicherung der Ergebnisse durch Signifikanzberechnungen finden, obwohl kaum jeweils homogene Gruppen, wie oben beschrieben, gebildet worden sind.

Die Prüfung auf Signifikanz wurde also unterlassen, da die entstandenen Gruppen viel zu klein und die Resultate damit von vornherein unpräzise geworden wären, da bekanntlich der Zufallsfehler umso größer wird, je kleiner die Gruppe ist.

3. Probleme der katamnestischen Untersuchung

Bei einer katamnestischen Untersuchung ergeben sich Fehlerquellen, die bei einer prospektiven Arbeit zumindest nicht in gleichem Maße auftreten und die bei der Wertung der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Aus Kenntnis der Statistik und eigenen Erfahrungen bei der Durchsicht der Krankenblätter seien hier einige Punkte wiedergegeben, welche die Aussagefähigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen können:

1. Inhomogenität des Patientengutes,
2. systematische Veränderungen der Stichproben von Jahr zu Jahr (veränderte Diagnostik, Therapie etc.),
3. Zufallsfehler (abweichendes Verhalten der untersuchten Patienten von der Gesamtzahl der Patienten in Deutschland),
4. verloren gegangene Krankenblätter von früher verstorbenen Patienten,
5. unvollständige Krankenblätter (z.B. wenn Patienten nicht in einem Überwachungsprogramm an einer Klinik sind und nicht bei jedem Schub in das gleiche Krankenhaus gehen),
6. unterschiedliche Führung der Krankenblätter (unge-naue Diagnostik, spezielle Untersuchungen fehlen).

Eine Methode, um die Homogenität des Patientengutes zu prüfen, ist die Untersuchung der Alters- und Geschlechtsverteilung. Stimmt diese mit der anderer Untersucher überein, ist die Möglichkeit ziemlich groß, daß die Ergebnisse aussagefähig bzw. mit denen anderer Autoren vergleichbar sind.

Wie aus Tab. 1, 2 und 3 ersichtlich, sind sowohl das Gesamtpatientengut als auch die einzelnen Kollektive bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung ähnlich strukturiert wie die in der Literatur beschriebenen und gestatten somit einen Vergleich mit diesen.

C. E r g e b n i s s e

1. Überlebensrate (ÜLR) des gesamten beobachteten Patientengutes

Die 5-Jahres-ÜLR für das gesamte Patientengut beträgt 41 %

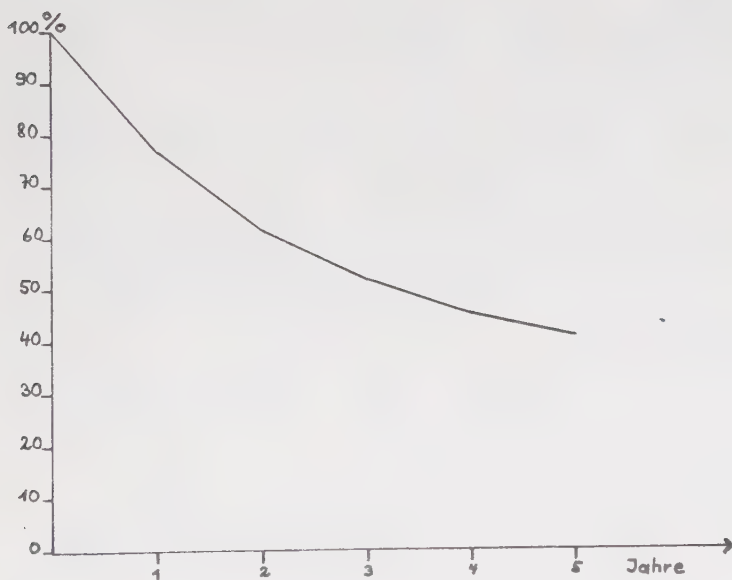


Abb. 1: Kurve der Überlebensraten für das gesamte beobachtete Patientengut (n = 152 Pat.)

Beobachtungs- jahre	Beobachtete Pat.			Überlebende Pat.		
	Zahl	=	%	Zahl	=	%
1 Jahr	152	=	100%	117	=	77 %
2 Jahre	133	=	100%	82	=	61,7%
3 Jahre	117	=	100%	62	=	52,2%
4 Jahre	90	=	100%	41	=	45,4%
5 Jahre	61	=	100%	25	=	41 %

Die Gesamt-ÜLR wird in jeder der folgenden Abbildungen mit eingetragen, um zu demonstrieren, wie ein bestimmter Befund sich auf die Gesamt-ÜLR auswirkt.

Bei der Bestimmung der ÜLRen für die Münchener, Freiburger und Kieler Kollektive getrennt, ergaben sich folgende Unterschiede:

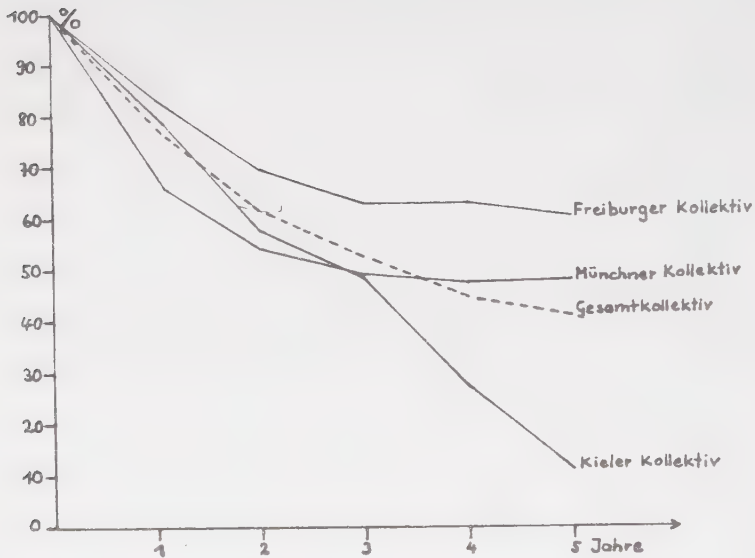


Abb. 2: Kurven der ÜLRen der Münchener, Freiburger und Kieler Kollektive und des gesamten Patientengutes

München (54 Pat.)

Beobachtungs- jahre	Beobacht.Pat.		Überleb.Pat.	
	Zahl	= %	Zahl	= %
1 Jahr	54	= 100%	37	= 68,6%
2 Jahre	48	= 100%	26	= 54,2%
3 Jahre	45	= 100%	22	= 48,9%
4 Jahre	34	= 100%	16	= 47,1%
5 Jahre	23	= 100%	11	= 47,9%

Freiburg (55 Pat.)

Beobachtungs- jahre	Beobacht.Pat.		Überleb.Pat.	
	Zahl	= %	Zahl	= %
1 Jahr	55	= 100%	46	= 83,7%
2 Jahre	46	= 100%	32	= 69,6%
3 Jahre	35	= 100%	22	= 62,9%
4 Jahre	27	= 100%	17	= 63 %
5 Jahre	20	= 100%	12	= 60 %

Kiel (43 Pat.)

1 Jahr	43	= 100%	34	= 79,1%
2 Jahre	39	= 100%	22	= 57,5%
3 Jahre	37	= 100%	18	= 48,6%
4 Jahre	29	= 100%	8	= 27,6%
5 Jahre	18	= 100%	2	= 11,2%

Obwohl die drei Gruppen bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung, also dem Aufbau nach ähnlich sind, sind die erreichten ÜLRen doch ziemlich verschieden. Eine deutliche Differenz ist zwischen den Freiburger und Kieler Patienten während des ganzen Verlaufs festzustellen.

Auf mögliche Gründe für dieses unterschiedliche Verhalten wird im Kapitel "Therapie" näher eingegangen.

2: Einfluß von Alter und Geschlecht

Von der überwiegenden Anzahl der Autoren wird festgestellt, daß Alter und Geschlecht bei der Lymphogranulomatose prognostisch eine große Rolle spielen:

Das höhere Lebensalter hat eine schlechtere Lebenserwartung als das jüngere, das männliche Geschlecht ist sowohl durch größere Erkrankungshäufigkeit als auch durch eine geringere Überlebenschance gegenüber dem weiblichen Geschlecht benachteiligt (EDER, ZAGEL, 18;

TERPLAN, MITTELBACH, 82; FRANSSILA, 22; GROSS, ZACH,
SCHULTEN, 32; MUSSHOFF, 59, 60;).

Die Berechnung der Überlebensrate (ÜLR) bei diesem Patientengut, für das männliche und weibliche Geschlecht getrennt, brachte folgende Ergebnisse:

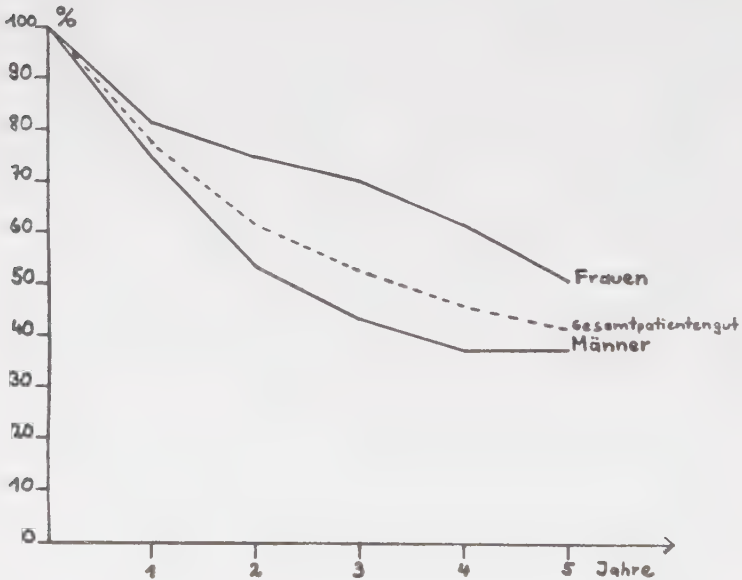


Abb. 3: Kurve der ÜLRen der männl. und weibl. Pat.
(n = 152)

Beobacht. Jahre	Männer (99 Pat.)		Frauen (53 Pat.)	
	Beobacht. Pat.	Überlebende Pat.	Beobacht. Pat.	Überlebende Pat.
	Zahl = %	Zahl = %	Zahl = %	Zahl = %
1 Jahr	99 = 100%	74 = 74,8%	53 = 100%	43 = 81,2%
2 Jahre	86 = 100%	46 = 53,5%	47 = 100%	35 = 74,5%
3 Jahre	74 = 100%	32 = 43,3%	43 = 100%	30 = 69,8%
4 Jahre	59 = 100%	22 = 37,3%	31 = 100%	19 = 61,3%
5 Jahre	43 = 100%	16 = 37,3%	18 = 100%	9 = 50,0%

Die Kurve der ÜLRen der Frauen ist deutlich besser als die der Männer.

Es war nun zu untersuchen, welche Rolle dabei das Alter spielt und ob die unterschiedlichen ÜLRen nur auf einer verschiedenen Verteilung der beiden Geschlechter auf die einzelnen Altersgruppen beruht.

Die Gruppen der männlichen und weiblichen Patienten wurden also zusätzlich noch in die der unter und der über 50-Jährigen unterteilt.

Die Unterteilung nach dem Alter bis und über 50 Jahre wurde nicht ganz zufällig vorgenommen. Wie schon erwähnt, und wie sich aus Abb. 3 ergibt, haben die Frauen eine bessere Lebenserwartung als die Männer und erkranken auch weniger häufig an der Lgr. Dieser Umstand läßt an geschlechtsspezifische Faktoren wie z.B. die Sexualhormone denken.

Sowohl die Frauen als auch die Männer stehen in der Zeit vor und nach dem Klimakterium, unter dem vorwiegenden Einfluß von unterschiedlichen Geschlechtshormonen. Bei den Frauen ist dieser Unterschied deutlicher:

Die Östrogene wirken zwar während des ganzen Lebens, sind aber nach dem Klimakterium stark vermindert, während das Progesteron in physiologischen Mengen *nur* bei der geschlechtsreifen Frau vorkommt; in der 2. Phase des Zyklus und während der Gravidität. In der Schwangerschaft steigen die Östrogene dazu auf das 300-fache, das Progesteron auf das 60-fache der Werte während des normalen Zyklus an (PSCHYREMBEL, 71; LULLIES, TRINCKER, 54;).

Im Alter nehmen bei beiden Geschlechtern die geschlechtsspezifischen Hormone ab. Bei den Frauen wirken sich dadurch die in der Nebennierenrinde gebildeten geringen Mengen an Androgenen, bei den Männern die in den Hoden gebildeten Östrogene aus, so daß in diesem Lebensab-

schnitt Männer wie Frauen ähnlichere hormonale Verhältnisse aufweisen als vor dem Klimakterium.

Aus diesem Grund wurde eine Einteilung des männlichen und weiblichen Kollektivs in das Alter vor und nach 50 Jahren (Klimakterium um das 50. Lebensjahr) vorgenommen. Es ergab sich folgende prozentuale Verteilung auf die beiden Altersgruppen:

	bis 50 Jahre		über 50 Jahre		
Gesamtgut	107	= 70,3 %	45	= 29,7 %	= 100 %
Männlicher Anteil	69	= 69,7 %	30	= 30,3 %	= 100 %
Weiblicher Anteil	38	= 71,7 %	15	= 28,3 %	= 100 %

Tab. 4: Verteilung des gesamten, und männlichen und weiblichen Patientengutes in die Altersgruppen unter und über 50 Jahre (n = 152)

Daraus geht hervor, daß das Gesamtkollektiv und die männlichen und weiblichen Patienten getrennt, nahezu gleich auf die beiden Altersklassen verteilt sind.

Bei Betrachtung der 5-Jahres-ÜLR dieser vier Gruppen zeigten sich aber folgende Unterschiede:

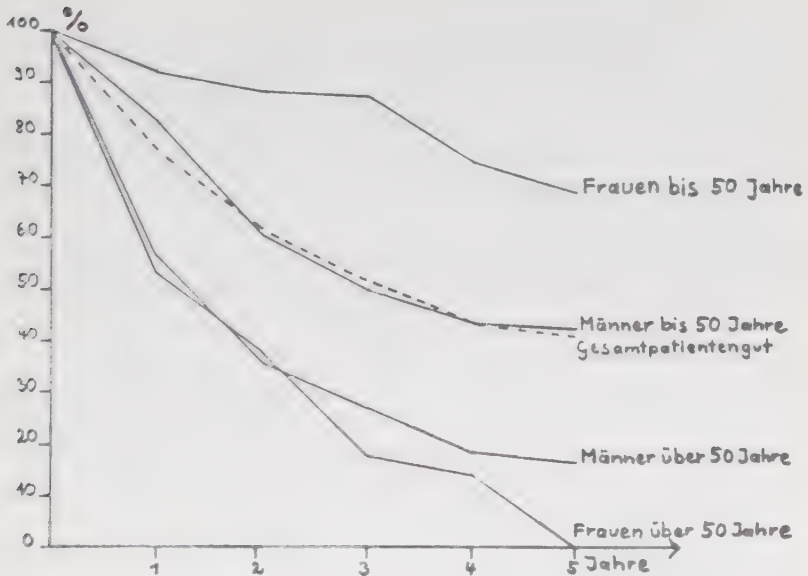


Abb. 4: Kurven der ÜLRen der Männer und Frauen unter und über 50 Jahre (n = 152)

Männer - 50 Jahre (n = 69)			Männer üb. 50 Jahre (n = 10)		
Beobacht. Zeit	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %	
1 Jahr	69 = 100%	57 = 82,7%	30 = 100%	17 = 56,7%	
2 Jahre	61 = 100%	37 = 60,7%	25 = 100%	9 = 36 %	
3 Jahre	52 = 100%	26 = 50 %	22 = 100%	6 = 27,3%	
4 Jahre	43 = 100%	19 = 44,2%	16 = 100%	3 = 18,8%	
5 Jahre	30 = 100%	13 = 43,4%	13 = 100%	2 = 16,7%	

Frauen - 50 Jahre (n = 38)			Frauen üb. 50 Jahre (n = 15)		
1 Jahr	38 = 100%	35 = 92,2%	15 = 100%	8 = 53,4%	
2 Jahre	34 = 100%	30 = 88,3%	13 = 100%	5 = 38,5%	
3 Jahre	32 = 100%	28 = 87,5%	11 = 100%	2 = 18,2%	
4 Jahre	24 = 100%	18 = 75 %	7 = 100%	1 = 14,3%	
5 Jahre	13 = 100%	9 = 69,3%	5 = 100%	0 = 0 %	

Erwartungsgemäß finden sich bei den beiden Kollektiven der unter 50-jährigen Patienten entsprechend der allgemein höheren Lebenserwartung in diesem Alter bessere ÜLRen als bei den über 50-jährigen.

Interessant ist jedoch der Unterschied z w i s c h e n den Geschlechtern in der gleichen Altersgruppe: Während die Frauen unter 50 Jahren eine ca. 25 % höhere 5-Jahres-ÜLR haben als die Männer, scheint auf den ersten Blick bei den Patienten über 50 Jahre das Verhältnis genau umgekehrt:

Nach 5 Jahren leben von den Männern immerhin noch 18 %, jedoch erreicht keine der Frauen diese Überlebenszeit. Der Unterschied bei der 5-Jahres-ÜLR bei den männlichen und weiblichen Patienten über 50 Jahre mutet allerdings eher wie ein Zufall an und ist wahrscheinlich durch die geringe Anzahl der weiblichen Patienten (5) und damit Erhöhung des Zufallsfehlers in der älteren Gruppe bedingt. Diese These scheint auch durch den sonstigen Verlauf der Kurve Unterstützung zu finden.

Das Bemerkenswerte am Verlauf dieser vier Kurven ist also folgendes: Bei Betrachtung der ÜLRen der Patienten bis zu 50 Jahren kann man von Anfang an einen deutlichen Unterschied zwischen den Kurven der ÜLRen für das weibliche und männliche Kollektiv feststellen. Im Alter ist die Überlebenschance der männlichen und weiblichen Patienten gegenüber denen unter 50 Jahren erheblich vermindert, wobei die Ursache sicher nicht allein in der verminderten Lebenserwartung zu suchen ist.

Interessanterweise verlaufen jedoch in diesem Lebensabschnitt die Kurven der ÜLRen von Anfang an fast parallel, mit der Ausnahme des 5. Jahres. Während also in der Gruppe unter 50 Jahre die Frauen die weitaus bessere Prognose haben als die Männer, ist in der Gruppe über 50 Jahre praktisch kein Unterschied mehr festzustellen.

3. Bedeutung der Initialsymptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß

Auf dem Symposium über Radiotherapie bei der Lgr in Paris 1965 (73) wurde zusätzlich zur klinischen Stadieneinteilung nach der Lokalisation der Erkrankung eine weitere Unterteilung der einzelnen Stadien in A und B vorgenommen, je nachdem, ob die Aktivitätszeichen Fieber und/oder Juckreiz und/oder Nachtschweiß vorhanden sind (B) oder nicht (A). Bei dieser Untersuchung konnte eine wesentliche Abhängigkeit vom Vorhandensein dieser Symptome und dem Verlauf, ungeachtet der Ausbreitung der Erkrankung, festgestellt werden.

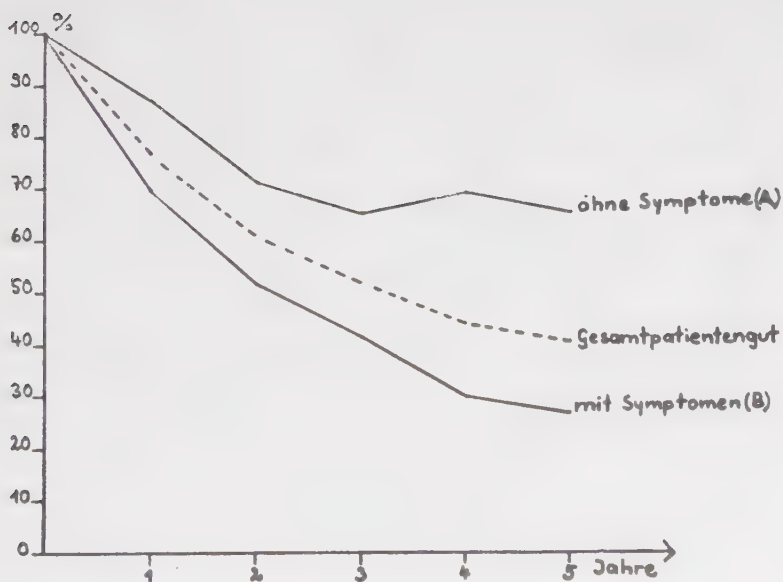


Abb. 5: Beziehung zwischen Symptomatik (A und B) und Überlebensrate bei der Lgr (n = 152 Pat.)
A = 62 Pat., B = 90 Pat.

Beobacht. Jahre	Gruppe A		Gruppe B	
	Beobacht. Pat.	Überlebende Pat.	Beobacht. Pat.	Überlebende Pat.
	Zahl = %	Zahl = %	Zahl = %	Zahl = %
1 Jahr	62 = 100%	54 = 87,1%	90 = 100%	63 = 70,0%
2 Jahre	56 = 100%	40 = 71,5%	77 = 100%	40 = 52,0%
3 Jahre	49 = 100%	32 = 65,4%	68 = 100%	29 = 41,4%
4 Jahre	33 = 100%	23 = 69,7%	57 = 100%	17 = 29,9%
5 Jahre	23 = 100%	15 = 65,3%	37 = 100%	10 = 27,1%

Aus der Abb. 5 ist zu ersehen, daß 65,3 % der Patienten 5 Jahre überlebten, sofern sie bei Beginn der Erkrankung weder Fieber noch Juckreiz noch Nachtschweiß hatten, während nur 27,1 % derer, die diese Symptome aufwiesen, die 5-Jahresgrenze erreichten.

Es war die Frage zu klären, ob dieser krasse Unterschied nicht etwa durch eine verschiedene Alters- und/oder Geschlechtspräferenz in den beiden Kollektiven A und B zustande kam.

Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

	Männer (n = 99)		Frauen (n = 53)	
A	42	= 42,4 %	20	= 37,9 %
B	57	= 57,6 %	33	= 62,1 %
Summe	99	= 100,0 %	53	= 100,0 %

Tab. 5: Geschlechtsverteilung in Gruppe A und B

In beiden Gruppen waren Männer und Frauen annähernd gleich vertreten, bei den Frauen scheint sogar der Krankheitsprozeß von Anfang an aktiver zu sein (ca. 5 % mehr in B als die Männer).

Wurden die männlichen und weiblichen Patienten noch zusätzlich in die Altersklassen unter und über 50 Jahre eingeteilt, ergab sich folgendes Resultat:

	A	B	Summe
Männer -50 Jahre	31 = 44,9 %	38 = 55,1 %	69 = 100 %
Männer üb. 50 "	11 = 36,6 %	19 = 63,4 %	30 = 100 %
Frauen -50 Jahre	15 = 39,4 %	23 = 60,6 %	38 = 100 %
Frauen üb. 50 "	5 = 33,3 %	10 = 66,4 %	15 = 100 %
Summe	62	90	152 = 100 %

Tab. 6: Alters- und Geschlechtsverteilung bei A und B

Die Frauen sind also nicht nur insgesamt, sondern auch in den beiden Altersklassen im Vergleich zu den Männern häufiger in dem prognostisch ungünstigeren Stadium B. Obwohl bei den Frauen auch in der jüngeren Altersklasse der Krankheitsprozeß häufiger als bei den Männern (60,6 % gegenüber 55,1 %) mit der bezüglich der Lebenserwartung wesentlich ungünstigeren Symptomatik beginnt, haben sie eine weit- aus bessere Überlebenschance als die Männer.

4. Einfluß der initialen Hepato-, Spleno- und Hepatosplenomegalie auf die Überlebensrate

Findet sich bei einem Patienten eine Hepato- und/oder Splenomegalie, so taucht immer sogleich die Frage auf, ob diese Befunde auch einen lymphogranulomatösen Befall dieser Organe bedeuten, was die Einordnung des betreffenden Patienten in ein anderes klinisches Stadium (bei einem Lgr-Befall der Milz in Stad. III, bei einem Leberbefall sogar in Stad. IV) zur Folge hätte, wodurch sich die Prognose entsprechend verändern würde.

Oft ist es jedoch mit Rücksicht auf den Zustand des Patienten, oder um das Risiko einer Biopsie zu vermeiden, nicht möglich, diese Frage zu klären und so bleiben diese Befunde letztlich doch unberücksichtigt.

Es war nun zu klären, ob und wie weit der Befund einer Hepato- bzw. Splenomegalie, ungeachtet seiner Genese, prognostisch verwertbar ist. (Die Vergrößerung von Milz bzw. Leber wurde fast ausschließlich durch Palpation oder Perkussion, selten röntgenologisch oder szintigraphisch festgestellt.)

keine Hepato- und/oder Splenomegalie	75 = 49,5 %
Splenomegalie	14 = 9,2 %
Hepatomegalie	31 = 20,3 %
Hepatosplenomegalie	19 = 12,5 %
keine Angabe	13 = 8,5 %
Summe	152 = 100,0 %

Tab. 7: Vorkommen von Hepato- und/oder Splenomegalie in Prozent (n = 152 Pat.)

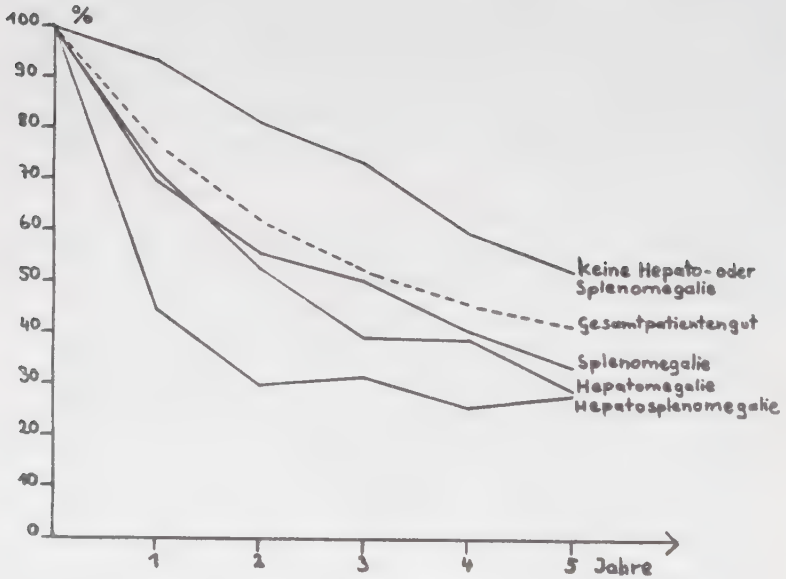


Abb. 6: Kurven der Überlebensraten bei initialer Spleno-, Hepato- und Hepatosplenomegalie
(Die Kurven der Überlebensraten bei Abwesenheit von Hepato- und/oder Splenomegalie und der Überlebensrate des Gesamtpatientengutes sind zum Vergleich mit eingezeichnet.)

Splenomegalie (Zahl d.Pat. 13)

Beobacht. Zeit	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
1 Jahr	13 = 100%	9 = 69,7%
2 Jahre	9 = 100%	5 = 55,6%
3 Jahre	8 = 100%	4 = 50,0%
4 Jahre	5 = 100%	2 = 40,0%
5 Jahre	3 = 100%	1 = 33,3%

Hepatomegalie (Zahl d.Pat. 2)

Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
28 = 100%	20 = 71,5%
23 = 100%	12 = 52,2%
18 = 100%	7 = 38,9%
13 = 100%	5 = 38,5%
7 = 100%	2 = 28,6%

Hepatosplenomegalie
(Zahl d.Pat. 18)

Beobacht. Zeit	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
1 Jahr	18 = 100%	9 = 44,5%
2 Jahre	17 = 100%	5 = 29,5%
3 Jahre	16 = 100%	5 = 31,3%
4 Jahre	12 = 100%	3 = 25,0%
5 Jahre	7 = 100%	2 = 28,5%

keine initiale Hepato- oder Splenomegalie (Zahl d.Pat. 7)

Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
75 = 100%	70 = 93,4%
67 = 100%	54 = 80,6%
59 = 100%	43 = 72,9%
49 = 100%	29 = 59,2%
35 = 100%	18 = 51,5%

Sowohl von der initialen Hepato-, Spleno- und in ganz besonderem Maße von der Hepatosplenomegalie läßt sich feststellen, daß sie die Überlebenschance beträchtlich beeinflussen, und zwar schon von Anfang an (5-Jahres-ÜLR bei Hepato- 28,6 %, bei Spleno- 33,3 %, bei Hepatosplenomegalie 28,5 %). Deutlich wird dies vor allem, wenn man deren Kurven der ÜLRen mit denen der Patienten ohne initiale Hepato- oder Splenomegalie (5-Jahres-ÜLR 41 %) vergleicht. Wie bereits erwähnt, bedeuten Spleno- und Hepatomegalie noch keinen Organbefall.

Jedoch wurde bei der Sektion in 71,6 % der Patienten mit anfänglicher Hepatomegalie ein lymphogranulomatöser Leberbefall, und in 60 % der Patienten mit anfänglicher Splenomegalie ein Milzbefall festgestellt.

Von den Patienten, die zu Beginn der Erkrankung weder eine Vergrößerung der Milz noch der Leber aufwiesen, war bei der Sektion in 62,5 % (23 Pat.) die Leber und in sogar 77,2 % (22 Pat.) die Milz lymphogranulomatös befallen.

Vergleicht man also die Kurve der ÜLRen der Patienten mit Hepato- und/oder Splenomegalie und derjenigen, welche diese Befunde zu Anfang noch nicht hatten, mit der späteren Befallshäufigkeit, so muß man feststellen, daß doch noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen, welche die Lebenserwartung so deutlich beeinflussen.

Es wurde nun noch geprüft, ob nicht eine sehr unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung von Bedeutung ist.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse.

		keine initia- le Hepato- Splenomegalie	Spleno- od. megalie	Hepato- megalie	Hepato- spleno- megalie
Männer	-50 Jahre	34 = 45,3%	6 = 46,0%	13 = 46,4%	8 = 44,4%
Männer	üb. 50 "	10 = 13,3%	4 = 30,9%	6 = 21,6%	4 = 22,2%
Frauen	-50 Jahre	29 = 38,6%	1 = 7,7%	5 = 17,8%	1 = 5,5%
Frauen	üb. 50 "	2 = 2,8%	2 = 15,4%	4 = 14,2%	5 = 27,9%
Summe:		75 = 100,0%	13 = 100,0%	28 = 100,0%	18 = 100,0%

Tab. 8: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten ohne initiale Hepato- oder Splenomegalie, mit Spleno-, Hepato- und Hepatosplenomegalie
Zahl der Pat.: 134 - k.A.: 18 - Summe: 152

Die Männer bis 50 Jahre waren in allen vier Gruppen etwa gleich stark vertreten.

Die Frauen bis 50 Jahre, die gemäß dieser Untersuchung die weitaus beste Überlebenschance von diesen Kollektiven haben, waren am zahlreichsten in der Gruppe ohne initiale Hepato- oder Splenomegalie (38,6 %), zum geringsten Prozentsatz in der mit initialer Hepatosplenomegalie (5,5 %).

Dagegen fand man die Frauen über 50 Jahre, die die schlechteste Prognose aufwiesen, am wenigsten in dem Kollektiv ohne (2,8 %) und am häufigsten in dem mit Hepatosplenomegalie (27,9 %) vertreten.

Es war weiter zu untersuchen, warum sich eine Splenomegalie auf die Überlebensrate fast gleich auswirkt wie eine Hepatomegalie. Selbst wenn die Milz später ähnlich häufig lymphogranulomatös befallen wird wie die Leber, wurde bisher diesem Befall (Stad. III) doch nicht die gleiche Tragweite zugemessen wie einem Befall der Leber (Stad. IV), da die Milz dem lymphatischen System angehört.

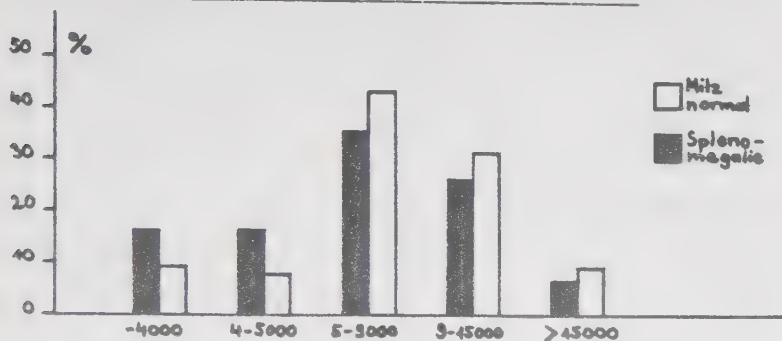
Es ist bekannt, daß eine vergrößerte Milz sich oft negativ auf die Blutzellsysteme auswirkt, ein Zustand, der als Hypersplenismus bezeichnet wird. Als Folgeerscheinung dieser Verminderung von Leuko-, Thrombo- und Erythrozyten können z.B. schwere Infekte, Blutungen und Gewebshypoxie auftreten, die eine zusätzliche Komplikation darstellen und einen Heilungsprozeß erschweren bzw. ganz verhindern können.

In der folgenden Untersuchung wurde geprüft, ob ein Hypersplenismus bei Patienten mit Splenomegalie eine Rolle spielt und so möglicherweise unter anderem die fast gleich schlechte Lebenserwartung der Splenomegaliepatienten verglichen mit der der Patienten mit Hepatomegalie erklären könnte.

Die folgenden Tabellen zeigen die für die einzelnen Blutzellsysteme erhaltenen Werte bei Patienten ohne und mit initialer Splenomegalie.

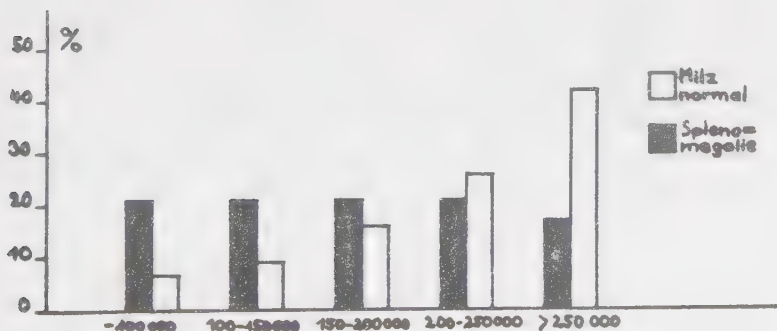
Der Vollständigkeit halber sind die fehlenden Angaben als k.A. (keine Angabe) deklariert. Die tatsächlich vorhandenen Werte wurden gleich 100 % gesetzt.

Milz normal groß	= 103 Pat.
Splenomegalie	= 33 Pat.
k.A. über Milzgröße	= 16 Pat.
Summe	= 152 Pat.



Tab. 9: Verteilung der LEUKOZYTEN bei Patienten mit normal großer Milz und Splenomegalie (n = 136 Pat.)

Zahl der Leuko.	Milz normal (103 Pat.)	Splenomegalie (33 Pat.)
n = 5 - 9000	44 = 43,1 %	11 = 35,4 %
- 4000	9 = 8,8 %	5 = 16,1 %
4 - 5000	8 = 7,8 %	5 = 16,1 %
9 - 15000	32 = 31,5 %	8 = 26,0 %
üb. 15000	9 = 8,8 %	2 = 6,4 %
Summe	102 = 100,0 %	31 = 100,0 %
k.A.	1	2

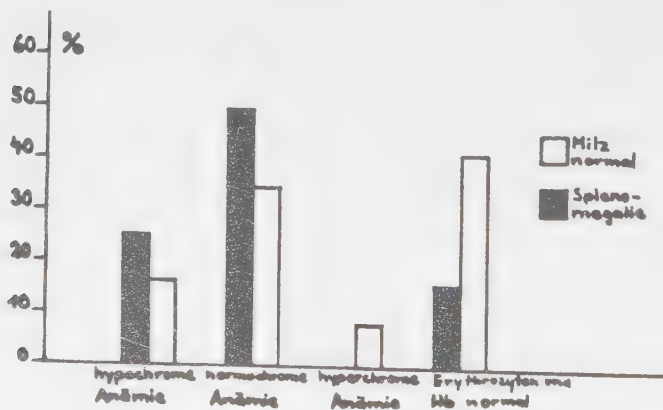


Tab. 11: Verteilung der THROMBOZYTENZahlen bei Patienten mit normal großer Milz und Splenomegalie (n = 136 Pat.)

Zahl der Thrombo.	Milz normal (103 Pat.)	Splenomegalie (33 Pat.)
n = 200-250 000	20 = 26,3 %	5 = 20,8 %
bis 100 000	5 = 6,5 %	5 = 20,8 %
100-150 000	7 = 9,2 %	5 = 20,8 %
150-200 000	12 = 15,7 %	5 = 20,8 %
über 250 000	32 = 42,3 %	4 = 16,8 %
Summe	76 = 100,0 %	24 = 100,0 %
k.A.	27	9

Rotes Blutbild

Normalwerte: Erythrozyten:	Männer = 4,5 - 5,5 Mill./mm ³
	Frauen = 4,0 - 5,0 Mill./mm ³
Hb	: Männer = 14 - 16 g/%
	Frauen = 12 - 15 g/%
HbE	: 28 - 35
Hypochrome Anämie	: HbE unter 28, Ery < n
normochrome "	: HbE 28 - 35, Ery < n
hyperchrome "	: HbE über 35, Ery < n



Tab. 12: NORMALES ROTES BLUTBILD, HYPO-, NORMO-, HYPERCHROME ANÄMIE bei Pat. mit normal großer Milz und Splenomegalie (n = 134 Pat.)

	Milz normal (102 Pat.)	Splenomegalie (32 Pat.)
Rotes Blutbild normal	42 = 41,1 %	5 = 15,6 %
Hypochrome Anämie	17 = 16,6 %	8 = 25,0 %
normochrome "	35 = 34,5 %	19 = 59,4 %
hyperchrome "	8 = 7,8 %	-
Summe	102 = 100,0 %	32 = 100,0 %

In allen Blutzellsystemen waren die Werte bei Splenomegalie im Gegensatz zu denen bei Patienten mit normal großer Milz deutlich vermindert.

Erniedrigte Leukozytenzahlen (weniger als 4000, 4 - 5000) waren bei der doppelten Anzahl der Patienten mit Splenomegalie (32,2 %) wie bei denen mit normal großer Milz (16,6 %) anzutreffen.

Desgleichen fanden sich bei Patienten ohne vergrößerte Milz nur in 15,7 % erniedrigte (weniger als 150 000) und in 42,3 % sogar erhöhte Thrombozytenwerte (= über 250 000), während 41,6 % der Patienten mit Splenomegalie eine Thrombopenie aufwiesen und nur 16,8 % eine Thrombozytose (ANGLESIO, 3, sieht die Thrombozytose als typisches Lgr-Zeichen an). Ein normales rotes Blutbild zeigten 41,1 % der Patienten ohne Vergrößerung der Milz, dagegen wiesen 84,4 % der Patienten mit Splenomegalie eine Anämie auf.

Bei dieser katamnestischen Untersuchung fanden sich nur sehr selten und dann nur sehr vage Angaben über die Milzgröße. Es konnte also nicht geklärt werden, ob und inwieweit Milzgröße und Hypersplenismus korreliert sind.

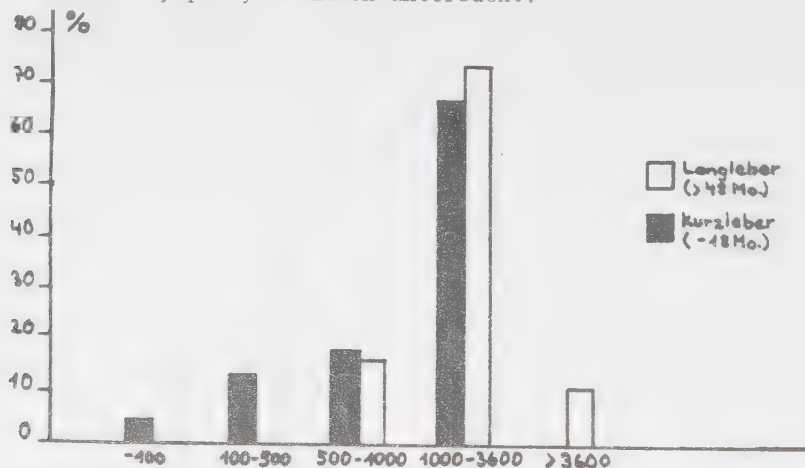
5. Verhalten der absoluten Lymphozytenzahlen bei Patienten mit besonders kurzen (bis 18 Mo.) und langen (üb. 48 Mo.)
Überlebenszeiten

Da die Lgr eine Erkrankung des gesamten lymphatischen Systems ist, war zu erwarten, daß dadurch auch die Lymphozyten selbst in Mitleidenschaft gezogen werden. In vielen Fällen kann eine absolute Lymphozytopenie beobachtet werden. Sie ist nicht durch verminderte Bildung von Lymphozyten verursacht, sondern im Gegenteil werden bei gesteigerter Aktivität der Lgr sogar mehr, aber nur sehr kurzlebige Lymphozyten gebildet, woraus im Endeffekt eine Lymphozytopenie resultiert (SCHICK 76).

Obwohl die absolute Lymphozytopenie als pathognomisch für die Lgr gilt, sind Untersuchungen über ihre Wertigkeit immer wieder unbefriedigend verlaufen, da zu häufig sowohl bei desolaten Patienten als auch bei solchen mit langer ÜLZ normale oder allenfalls leicht erniedrigte Werte gefunden wurden.

Um doch eventuelle Unterschiede deutlicher machen zu können, wurden nur jene Patienten herausgesucht, die eine sehr kurze ÜLZ (< 18 Mo.) und jene, die eine für die Lgr (mittl. ÜLZ nach der Literatur 2,5 - 3,5 Jahre) überdurchschnittlich lange ÜLZ (> 48 Mo.) hatten.

In diesen beiden "Extremgruppen" wurde das Verhalten der absoluten Lymphozytenzahlen untersucht.



Tab. 13: Absolute Lymphozytenzahlen bei Patienten mit besonders kurzer (< 18 Mo.) und langer (üb. 48 Mo.) Überlebenszeit (n = 82 Pat.)

Zahl der absoluten Lymphozyten	"Kurzleber" (45 Pat.)	"Langleber" (37 Pat.)
n = 1000 - 3600	30 = 66,7 %	27 = 72,9 %
unter 100	2 = 4,4 %	-
101 - 500	6 = 13,2 %	-
501 - 1000	7 = 17,7 %	6 = 16,3 %
über 3600	-	4 = 10,8 %
Summe	45 = 100,0 %	37 = 100,0 %
k.A.	16	

Es fand sich, daß die Patienten mit besonders kurzem Verlauf ($= < 18$ Mo.) in rund einem Drittel der Fälle verminderte, z.T. erheblich unter Norm erniedrigte Werte hatten (17,6 % unter 100 bzw. 500 und 13,2 % zwischen 500 und 1000), und in keinem Fall eine Erhöhung der Lymphozyten vorhanden war. Von den Patienten mit überdurchschnittlich langer ÜLZ ($= > 48$ Mo.) hatte dagegen überhaupt keiner bei Krankheitsbeginn eine Lymphozytopenie unter 100 bzw. unter 500, nur 16,3 % gering erniedrigte (501 - 1000) und 10,8 % sogar erhöhte Werte.

6. Bedeutung der Art eines lymphogranulomatös befallenen Organs, das nicht dem lymphatischen System angehört, für die Lebenserwartung

Bei der Durchsicht der Sektionsberichte (68) konnte man beobachten, daß praktisch alle Patienten, die der Erkrankung erlegen sind, einen lymphogranulomatösen Befall eines nicht-lymphatischen Organs aufwiesen.

Von den 4 Patienten, die vor Erreichung dieses Stadiums starben, war der Tod zweimal durch Verbluten, einmal infolge Sepsis und einmal durch Ersticken eingetreten.

Organbefall bei Tod

mit Organbefall	64	=	94,7 %
ohne Organbefall	4	=	5,3 %

Tab. 14: Organbefall bei Tod (nur obduzierte Fälle, n = 68 Pat.)

Folglich müssen alle Patienten auf jeden Fall dieses Stadium der Generalisation der Erkrankung durchlaufen.

Dieses Ergebnis warf die Frage nach der Prognose des Befalls eines nichtlymphatischen Organs (= Organbefall) auf.

Nach den Empfehlungen des Lgr Symposiums in Rye und Paris (73) wurden alle Patienten mit Organbefall in das prognostisch ungünstigste Stadium IV eingeordnet.

MUSSHOFF hat in einer Arbeit über die extranoduläre Lgr (62) festgestellt, daß eine Einteilung aller Patienten mit Organbefall in ein einziges Stadium kaum gerechtfertigt ist, da sich ein signifikanter Unterschied in der Lebenserwartung von Patienten mit lokal begrenztem und disseminiertem Organbefall (d.h. per continuitatem bzw. per disseminationem entstanden) ergab.

Auch bei dieser Untersuchung entstand der Eindruck, daß die ÜLZen der Patienten mit Befall eines nichtlymphatischen Organs durchaus nicht gleich lang sind (zwischen 1 Mo. und 73 Mo.), und so stellte sich die Frage nach möglichen Faktoren, die für den unterschiedlichen Verlauf verantwortlich sein könnten.

Es wurde geprüft, welche Rolle die Art des befallenen Organs für die Lebenserwartung in diesem Stadium der Erkrankung hat.

In den bisherigen Untersuchungen wurde bei Erstellen der Prognose in diesem Stadium oft von der ÜLZ ausgegangen, die Patienten erreichten, bei denen die Lgr erst im Stadium mit Organbefall (Stad. IV) entdeckt wurde. Dabei wurde nicht berücksichtigt, daß bei diesen Patienten schon eine kürzere oder längere Zeit vergangen sein konnte, in der ein Organ vor Entdeckung der Hodgkin'schen Krankheit überhaupt schon lymphogranulomatös befallen war.

Um aber Unterschiede in der Dauer dieses Stadiums herausarbeiten zu können, ist es notwendig, die Zeitdauer festzustellen, die vom ersten Auftreten des Organbefalls bis zum Tod verstreicht.

Es wurden also die Patienten herausgesucht, die bei der Diagnose mit größter Wahrscheinlichkeit noch keinen Organbefall hatten und bei denen dieser nach seinem Auftreten später mit Sicherheit (Röntgenuntersuchung, Biopsie, Autopsie) nachgewiesen worden war.

Zur Bestimmung des Organbefalls wurden folgende Kriterien verwendet:

Lunge:

Waren Herde in der Lunge feststellbar, so wurden diese, da die Diagnose Lgr feststand, als Organmanifestation der Lgr angesehen. Der Verdacht wurde bei fraglichem Befund erhärtet, wenn sich die Herde nicht auf Antibiotika oder Tuberkulostatika, wohl aber auf Strahlen- oder Cytostatika-behandlung zurückbildeten.

Skelett:

Bekanntlich hinkt bei Skelettbefall der positive röntgenologische Befund dem tatsächlichen Auftreten von lymphogranulomatösen Knochenherden um längere Zeit nach. Als charakteristisches Symptom für einen Knochenbefall wird der Schmerz angesehen, der allerdings nur bei Befall der Spongiosa oder Kompakta, nicht aber bei hämatogen entstandenem Befall des Knochenmarks (selten) auftritt. Weitere Kriterien waren: Röntgenologisch entdeckte osteolytische bzw. -klastische Herde (Auftreibung von Rippen und Sternum), positive Sternalpunktion, dauernd erhöhte alkalische Se-Phosphatase, ohne daß andere Ursachen dafür gefunden wurden (1 Pat.).

Alle Befunde mußten durch später positive Röntgenaufnahmen, Biopsie bzw. Autopsie verifiziert worden sein.

Leber:

Hier war die Biopsie das wichtigste Kriterium. Fehlte diese Untersuchung, wurde bei andauernder Hepatomegalie, deren Genese nicht anderweitig zu erklären war (z.B. Hepatitis, venöser Rückstau) und gleichzeitiger Erhöhung der SGOT und SGPT auf eine Leberbeteiligung geschlossen. Durch Szintigrafie entdeckte Defekte wurden ebenfalls als Lgr-Befall der Leber gedeutet. Bei allen Patienten wurde der Befall durch Sektion bestätigt.

Weichteile:

Der Befall ging dabei immer von vergrößerten Lymphknoten bzw. von befallenen Knochen (Rippen, Sternum, Wirbelsäule)

aus infiltrierend in das benachbarte Weichteilgewebe über. Die Infiltration wurde also als lymphogranulomatös betrachtet. Diese Annahme wurde bei histologischer Untersuchung immer objektiviert.

Magen-Darm-Trakt:

Alle Patienten mit Befall des Magen-Darm-Trakts waren am Stichtag verstorben. Die sehr plötzlich und meist erst relativ kurz vor dem Tod aufgetretenen Beschwerden im Magen-Darm-Bereich - Schmerzen, Erbrechen, Völlegefühl, Aufstoßen, Obstipation und Durchfälle - konnten bei der Sektion nachträglich als durch lymphogranulomatöse Infiltrate hervorgerufen erklärt werden. In den meisten Fällen wurde die Diagnose allerdings schon zu Lebzeiten durch Biopsie gesichert.

Für alle so selektierten Patienten (29) wurde dann vom Zeitpunkt des vermutlichen Auftretens eines lymphogranulomatösen Befalls der genannten Organe die Überlebenszeit berechnet.

Da viele Patienten nach dem hypothetischen Zeitpunkt des Organbefalls nur noch kurz überlebten, wurde die ÜLR für halbjährliche Intervalle bestimmt.

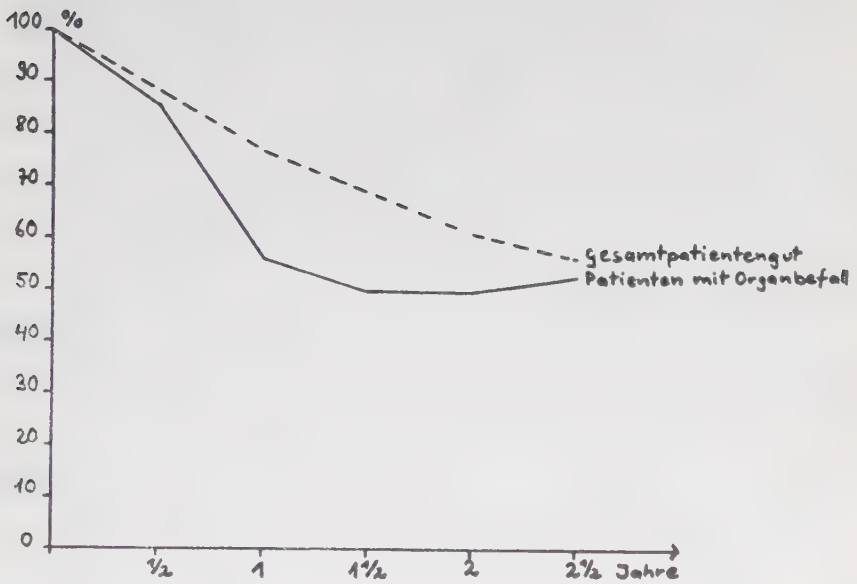


Abb. 7: ÜL Ren bei allen Patienten mit Organbefall (n = 29)

Beobachtungszeit	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
1/2 Jahr	29 = 100%	25 = 86,3%
1 Jahr	23 = 100%	13 = 56,5%
1 1/2 Jahre	20 = 100%	10 = 50,0%
2 Jahre	18 = 100%	9 = 50,0%
2 1/2 Jahre	15 = 100%	8 = 53,3%

Nach zwei Jahren lebten also nur noch 50 % der Patienten.

Betrachtet man die ÜLRen der Patienten, unterschieden nach der Art des befallenen Organs, kommt man zu folgenden Ergebnissen (die Kurve der ÜLRen des Gesamtpatientengutes ist zum Vergleich eingezeichnet):

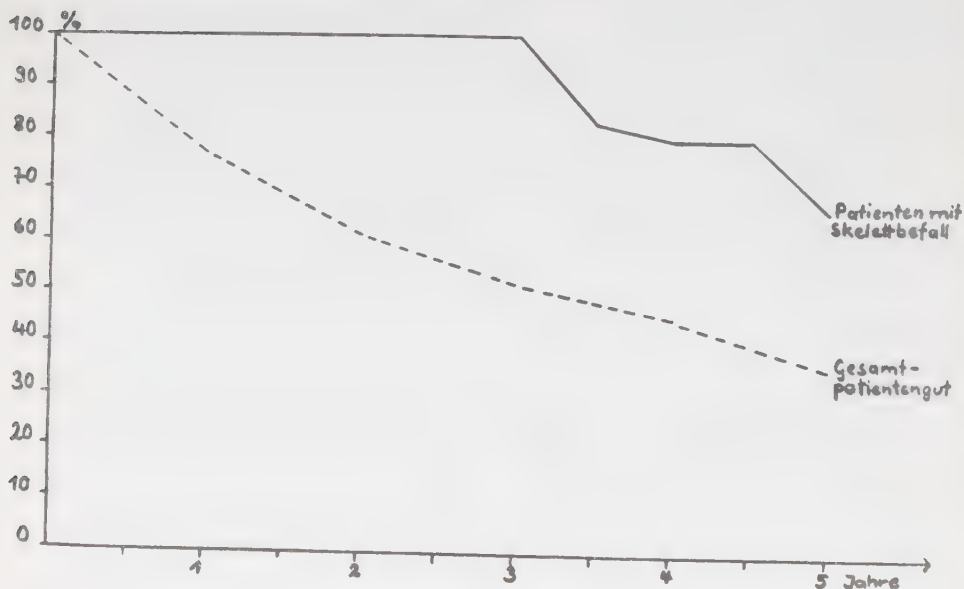


Abb. 8: ÜLRen der Patienten mit alleinigem Skelettbefall (n= 9)

Beobachtungszeit	Beobacht. Pat.	Überlebende Pat.	
	Zahl = %	Zahl =	%
1/2 Jahr	9 = 100%	9 =	100 %
1 Jahr	7 = 100%	7 =	100 %
1 1/2 Jahre	6 = 100%	6 =	100 %
2 Jahre	6 = 100%	6 =	100 %
2 1/2 Jahre	6 = 100%	6 =	100 %
3 Jahre	6 = 100%	6 =	100 %
3 1/2 Jahre	6 = 100%	5 =	83,3%
4 Jahre	5 = 100%	4 =	80 %
4 1/2 Jahre	5 = 100%	4 =	80 %
5 Jahre	3 = 100%	2 =	66,6%

Aus der Abb. 8 ist ersichtlich, daß ein alleiniger Skelettbefall sogar ein prognostisch günstiges Zeichen ist. Dies wird vor allem deutlich, wenn man die Kurve der ÜLRen der Patienten mit Skelettbefall mit der des gesamten Patientengutes (= Abb. 1) vergleicht. Noch dazu sind die ÜLRen des Gesamtpatientenkollektivs vom Zeitpunkt der Diagnose aus berechnet, während die der Patienten mit Skelettbefall erst vom Auftreten von Knochenherden an bestimmt sind. Der erste Patient mit alleinigem Knochenbefall starb nach 40 Monaten, der zweite nach 73 Monaten. Alle übrigen lebten noch, bei einer Beobachtungszeit von 1/2 bis 6 Jahren, am Stichtag.

Für die Patienten mit alleinigem Lungenbefall (bzw. einmal zusammen mit Skelettbefall: Patient lebt noch nach 5 1/2 Jahren) ergaben sich folgende Resultate:

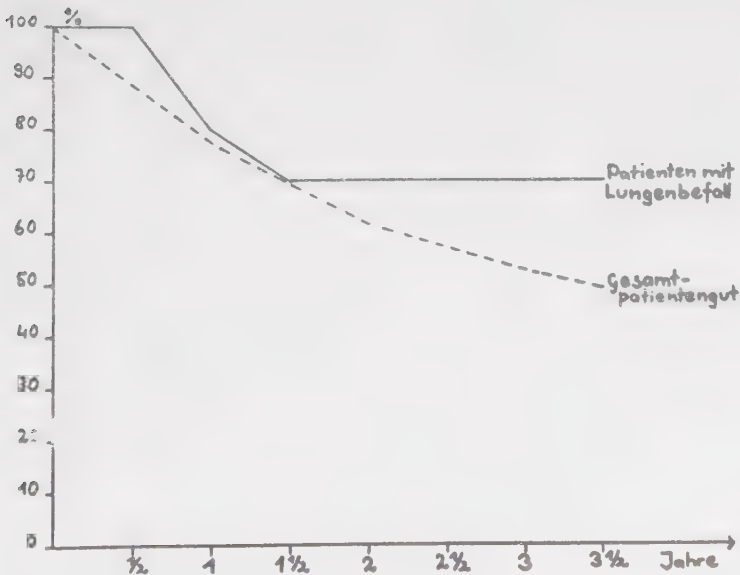


Abb. 9: ÜLRen der Patienten mit alleinigem Lungenbefall (n = 7)

Beobachtungsjahre	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
1/2 Jahr	7 = 100%	7 = 100%
1 Jahr	5 = 100%	4 = 80%
1 1/2 Jahre	4 = 100%	3 = 75%
2 Jahre	4 = 100%	3 = 75%
2 1/2 Jahre	4 = 100%	3 = 75%
3 Jahre	4 = 100%	3 = 75%
3 1/2 Jahre	4 = 100%	3 = 75%

Auch ein Lungenbefall ist noch nach diesem Ergebnis als prognostisch nicht ungünstig anzusehen. Die Patienten haben, zumindest in den ersten 3 1/2 Jahren vom Auftreten des Organbefalls an gerechnet, eine bessere Überlebenschance als das Gesamtkollektiv der Patienten vom Zeitpunkt der Diagnose an.

Für die Patienten mit lymphogranulomatösem Befall der Leber, des Magen-Darm-Trakts, der Weichteile und des Gehirns ergaben sich dagegen folgende ÜLRen:

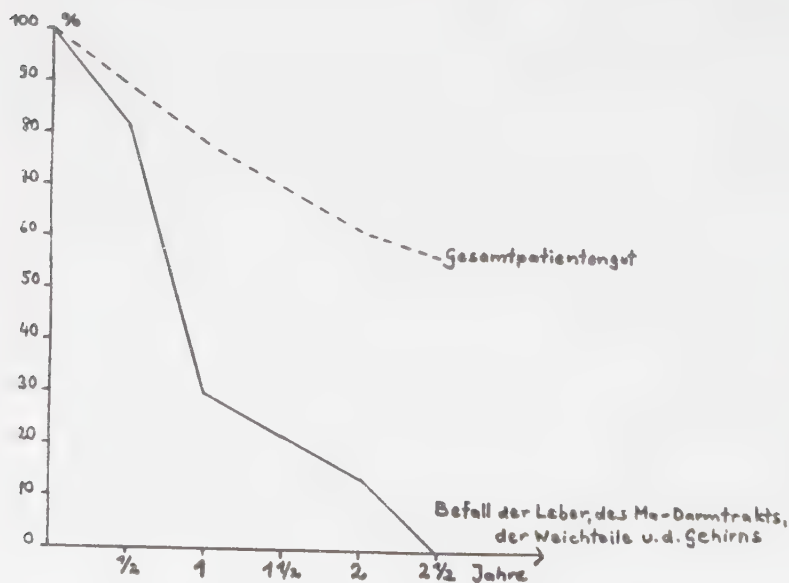


Abb. 10: ÜLRen bei Befall der Leber, des Magen-Darm-Trakts, der Weichteile und des Gehirns (n = 11 Pat.)

Beobachtungsjahre	Beobacht. Pat. Zahl = %	Überlebende Pat. Zahl = %
1 1/2 Jahr	11 = 100%	9 = 81,8%
1 Jahr	10 = 100%	3 = 30 %
1 1/2 Jahre	9 = 100%	2 = 22,2%
2 Jahre	7 = 100%	1 = 14,2%
2 1/2 Jahre	5 = 100%	0 = 0 %

Nach einem Jahr waren mehr als 3/4 der Patienten verstorben, nach 2 1/2 Jahren lebte keiner mehr. Bei 9 Patienten war die Leber lymphogranulomatös verändert. Von den 4 Patienten mit alleinigem Leberbefall waren drei vor Ablauf eines Jahres verstorben. Bei 5 Patienten fand man bei der Sektion noch die Lunge, bei 3 Patienten das Skelett mitbefallen.

Insofern ergibt sich, daß ungeachtet der günstigen Prognose bei Lungen- oder Skelettbefall durch eine Mitbeteiligung der Leber die Lebenserwartung deutlich verschlechtert wird. Allerdings muß noch erwähnt werden, daß in einem Fall mit alleinigem Leberbefall eine Überlebenszeit von 27 Monaten erreicht wurde. Die Patientenzahlen für oben angeführte Untersuchungen sind zwar klein, so daß sich bei einem umfangreicheren Material wahrscheinlich Verschiebungen um mehrere Prozent ergeben würden. Jedoch zeichnen sich schon bei diesem kleinen Patientengut eindeutige Tendenzen in bezug auf die Bedeutung der einzelnen Organe ab.

Dazu muß noch bemerkt werden, daß in den allermeisten Fällen die Patienten, die einen Lungen- bzw. Skelettbefall hatten, einer Bestrahlung zugeführt wurden, während in keinem einzigen Fall die Leber bestrahlt wurde.

Allerdings ist noch fraglich, ob eine Bestrahlung der Leber einen Einfluß auf die Prognose der Erkrankung hat, obwohl die Lgr-Herde in der Leber sehr strahlensensibel sind und die Leber diese Behandlung sehr gut toleriert. So fanden HEILMEYER und MUSSHOF (82 Pat.), daß Patienten, deren Leber bestrahlt worden war, nur eine um 3,4 Monate, nicht signifikant höhere Lebenserwartung hatten als Patienten ohne Bestrahlung dieses Organs.

7. Einfluß der initialen Therapieart

Wie bei katamnestischen Studien üblich, war es oft schwierig, den Ausbreitungsgrad der Krankheit genau zu beurteilen. Die Wichtigkeit einer genauen Diagnostik wird in der Literatur immer wieder betont (GLATSTEIN 28; PROSNITZ 70; MUSSHOF 59), da nur bei genauer Kenntnis der Herde diese gezielt behandelt werden können, wodurch die Prognose im positiven Sinn beeinflußt werden kann. Beim Studium dieses Patientengutes waren wohl hin und wieder Fälle zu finden, bei denen nach Bestrahlung auch bestrahlungsfeldferne Lymphknotenschwellungen sich zurückgebildet hatten. Doch konnte man meistens feststellen, daß im Gegensatz zu den sorgfältig untersuchten Patienten diejenigen, bei denen z.B. keine Lymphographie durchgeführt worden war, erst wesentlich später oder überhaupt nie in eine Remission kamen. Das ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß nicht sämtliche Erkrankungs-herde der Bestrahlung unterzogen wurden.

Die Patienten wurden nach dem wahrscheinlichen Grad der Ausbreitung der Erkrankung in eine Gruppe mit lokalisiertem (Lymphknotenschwellungen nur auf einer Seite des Zwerchfells = Stad. I und II) und eine mit generalisiertem Befall (Lymphknotenschwellungen auf beiden Seiten des Zwerchfells einschließlich Befall nichtlymphatischer Organe = Stad. III und IV nach Rye) eingeteilt. Danach wurden die Kranken den verschiedenen Therapiearten zugeordnet, der alleinigen Strahlentherapie (teilweise Megavolt und zum geringeren Teil Röntgenstrahlen), der Mischtherapie (Strahlen und Cytostatika) und der alleinigen Cytostatikatherapie.

Die Bildung von nur zwei Kollektiven bezüglich des Stadiums der Erkrankung ist zwar nach der heute üblichen (Stadium I - IV nach Rye und Paris, 73) vergrößert, doch war sie bei der Anzahl der Patienten in den einzelnen Stadien und Therapiearten fast unumgänglich. Doch schien uns

dieses Vorgehen verantwortbar, da die Generalisierung ein entscheidendes Moment im Verlauf und damit der Prognose der Lgr darstellt.

Bei dieser Untersuchung wurde nur die im ersten Schub der Krankheit angewandte Therapie berücksichtigt, da die Bedeutung der Initialtherapie für den Verlauf geklärt werden sollte.

Zwei Patienten im Stad. I A, bei denen erst eine chirurgische Ausräumung der Lymphknoten und dann eine Bestrahlung vorgenommen worden war, wurden in die Gruppe "Strahlentherapie" eingeteilt. Beide lebten noch nach Beobachtungszeiten von 3 bzw. 5 Jahren.

Drei weitere Patienten wurden nach der chirurgischen Ausräumung mit Strahlen und Cytostatika beim ersten Krankenhausaufenthalt behandelt. Sie kamen in die Gruppe "Mischtherapie".

Bei einer Patientin (Stad. II A) war wegen der geringen Aktivität der Lgr keine Therapie durchgeführt worden. Nach drei Jahren war bei ihr, obwohl erst histologisch gesichert, anlässlich einer Lymphknotenbiopsie wegen cervikaler Lymphknotenschwellungen, keine Lgr mehr festzustellen. Jetziger Befund: Tuberkulöse Lymphadenitis. Patienten, bei denen die Stadieneinteilung zu unsicher war, wurden weggelassen (11 Pat.).

	Strahlen	Mischth.	Cyto.	k.Th.	Summe
Stad.der Lokal.	26	11	6	1	44
Stad.der General.	53	22	22	-	97
nicht einzuordnen	-	-	-	-	11

152

Tab. 15: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Stadien und Therapiearten

Die Berechnung der ÜLRen für die einzelnen Kollektive brachte folgende Ergebnisse:

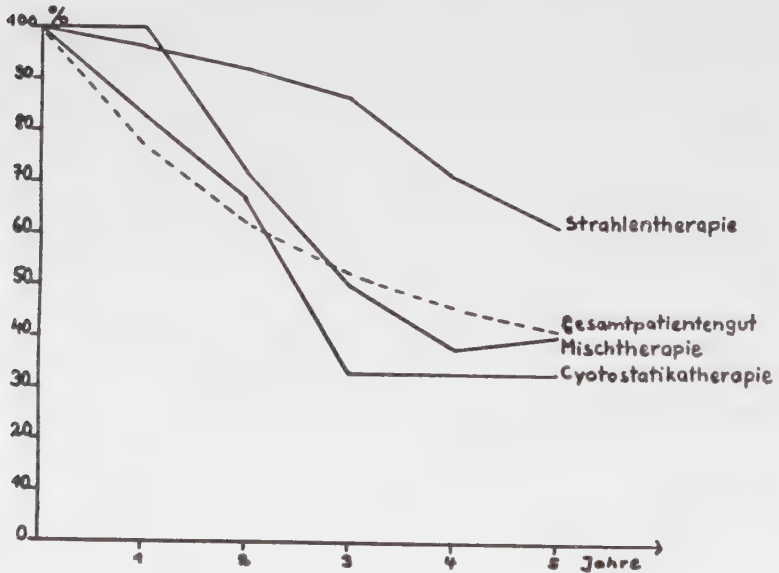


Abb. 11: Kurven der ÜLRen im Stadium der lokalisierten Ausbreitung bei der Anwendung von Strahlen-, Misch- und Cytostatikatherapie im Anfangsstadium

Beobacht. Jahre	Strahlentherapie (n=26)		Mischtherapie (n=11)	
	Beobacht. Pat. Zahl =	Überlebende Pat. Zahl = %	Beobacht. Pat. Zahl =	Überlebende Pat. Zahl = %
1 Jahr	26 = 100%	25 = 96,2%	11 = 100%	11 = 100 %
2 Jahre	23 = 100%	20 = 91,4%	11 = 100%	8 = 72,2%
3 Jahre	21 = 100%	18 = 85,8%	10 = 100%	5 = 50 %
4 Jahre	17 = 100%	12 = 70,6%	8 = 100%	3 = 37,5%
5 Jahre	13 = 100%	8 = 60,8%	5 = 100%	2 = 40 %

Cytostatikatherapie (n=22)

	Beobacht. Pat. Zahl =	Überlebende Pat. Zahl = %
1 Jahr	6 = 100	5 = 83,3
2 Jahre	6 = 100	4 = 66,6
3 Jahre	6 = 100	2 = 33,3
4 Jahre	3 = 100	1 = 33,3
5 Jahre	3 = 100	1 = 33,3

Wie aus Abb. 11 hervorgeht, haben die Patienten, die mit Strahlen allein behandelt worden waren, eine deutlich bessere 5-Jahres-ÜLR (60,8 %) als diejenigen, bei denen die Mischtherapie (5-Jahres-ÜLR 40 %) oder nur Cytostatika (5-Jahres-ÜLR 33,3 %) angewendet worden waren. Für die einzelnen Therapiearten im Stadium der Generalisation ergaben sich dagegen folgende Verhältnisse:

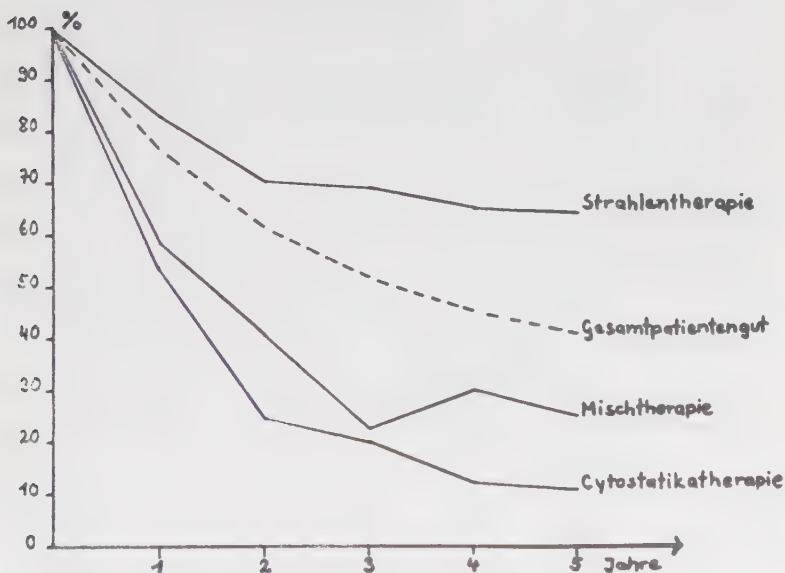


Abb. 12: Kurven der ÜLRen im Stadium der generalisierten Ausbreitung bei der Anwendung von Strahlen-, Misch- und Cytostatikatherapie im Anfangsstadium

Generalisierungsstadium

Beobacht. Jahre	<u>Strahlentherapie</u>		<u>Mischtherapie</u>	
	Beobacht. Pat. Zahl =	Überlebende Pat. Zahl = %	Beobacht. Pat. Zahl =	Überlebende Pat. Zahl = %
1 Jahr	53 = 100%	44 = 83,1%	22 = 100%	13 = 59,1%
2 Jahre	44 = 100%	31 = 70,5%	17 = 100%	7 = 41,2%
3 Jahre	36 = 100%	25 = 69,5%	13 = 100%	3 = 23,1%
4 Jahre	26 = 100%	17 = 65,4%	10 = 100%	3 = 30,0%
5 Jahre	17 = 100%	11 = 64,8%	8 = 100%	2 = 25,0%

<u>Cytostatikatherapie</u>				
Beobacht. Jahre	Beobacht. Pat.		Überlebende Pat.	
	Zahl	= %	Zahl	= %
1 Jahr	22	= 100%	12	= 54,6%
2 Jahre	20	= 100%	5	= 25,0%
3 Jahre	20	= 100%	4	= 20,0%
4 Jahre	16	= 100%	2	= 12,5%
5 Jahre	9	= 100%	1	= 11,2%

Auch im Generalisationsstadium zeigt sich ein deutlicher Vorteil der Strahlentherapie gegenüber beiden anderen Therapiearten.

Das schlechteste Ergebnis findet man bei der reinen Cytostatikabehandlung in beiden Stadien.

Erstaunlicherweise besteht fast kein Unterschied in der Lebenserwartung zwischen dem lokalisierten und dem generalisierten Stadium, sobald in beiden nur energiereiche Strahlen verwendet worden waren.

Dabei kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, es könnte aber auch dadurch bedingt sein, daß fälschlicherweise Patienten mit bereits generalisierter Lgr (Stad. III und IV nach Rye) dem Stadium des lokalisierten Befalls zugeordnet wurden und dessen Prognose damit relativ verschlechtert haben.

Die Mischtherapie steht in ihrem Effekt zwischen beiden Therapiearten. Während sie im Lokalisationsstadium den Verlauf schon ungünstiger als die reine Strahlentherapie beeinflusste, verschiebt sich ihre Kurve im Generalisationsstadium deutlich zu der schlechtesten der drei, der der Cytostatikatherapie.

Zur Cytostatikatherapie muß noch bemerkt werden, daß hier keine Unterschiede bezüglich der Wirkung der einzelnen Cytostatika, der Art ihrer Anwendung (Stoß- bzw. Langzeittherapie, Sequenz und Kombination der verschiedenen Präparate) gemacht werden konnte.

Obwohl, wie aus der Literatur zu ersehen, dabei beträchtliche Differenzen in der Beeinflussung der Lgr bewirkt werden können, war eine Berücksichtigung dieser Punkte aus folgendem Grund nicht möglich:

Bei den Patienten war die Therapie mit Cytostatika so unterschiedlich durchgeführt worden, daß keine Gruppen mit vergleichbarer Behandlungsart gebildet werden konnten. Es konnte auch nicht geklärt werden, ob die abweichenden Ergebnisse in den einzelnen Stadien und der bei diesen angewandten Therapiearten durch eine unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung bzw. Symptomatik (A bzw. B) verursacht wird, da die entstandenen Kollektive zu klein und damit nicht beurteilbar wurden.

Im Zusammenhang mit der betriebenen Diagnostik und Therapie ist ein Vergleich des Patientengutes aus den einzelnen Städten interessant.

Vergleicht man die Patienten aus dem Kollektiv mit den höchsten und niedrigsten ÜLRen (s. Abb. 2), so kann man in bezug auf die betriebene Diagnostik (Beispiel Lymphographie) und Therapie folgendes feststellen:

	Kiel	Freiburg
Lymphographie durchgeführt	(n=43) 4 = 9,2 %	(n=55) 54 = 98,2 %
nur Cytostatika im Lokalisationsstadium	(n=14) 6 = 42,7 %	(n= 6) 0 = 0 %
nur Cytostatika im Generalisationsstad.	(n=16) 7 = 43,5 %	(n=32) 6 = 18,8 %
nur Strahlen in allen Stadien	(n=30) 17 = 56,7 %	(n=38) 32 = 84,2 %
Herddosis über 3800 R	(n=12) 2 = 16,7 %	(n=31) 29 = 93,5 %

Tab. 16: Vergleich der beiden Kollektive mit der höchsten (Freiburg) und niedrigsten (Kiel) 5-Jahres-ÜLR in bezug auf Diagnostik und initiale Therapie (n=98 Pat.)

(Zur Erklärung der Zahl der Patienten bei den verschiedenen Therapieformen: Von den 43 Kieler Patienten wurden 30, von

den 55 Freiburger Patienten 38 allein mit Strahlen oder Cytostatika behandelt. Bei dem Rest wurde jeweils die Mischtherapie durchgeführt oder das klinische Stadium war unklar oder eine Angabe über die Therapie fehlte.)

Zwischen beiden Kollektiven konnte ein krasser Unterschied bezüglich der Lymphographiefrequenz und der Therapie festgestellt werden: Während bei dem Patientengut mit der höchsten 5-Jahres-ÜLR (60 %) in fast allen Fällen (98,2 %) eine Lymphographie durchgeführt worden war, waren es bei der Gruppe mit der niedrigsten 5-Jahres-ÜLR (11,2 %) nur 9,2 %.

Bei den Patienten mit der längsten ÜLZ wurde kein einziger im Stadium der Lokalisation mit Cytostatika behandelt, bei denen mit der niedrigsten 42,7 %.

Selbst im Generalisationsstadium wurden bei den Freiburger Patienten nur selten im Anfangsstadium Cytostatika allein angewendet (18,8 %), bei den Kieler Patienten dagegen in 43,5 %.

Mit Strahlen allein zu Beginn der Erkrankung wurden 84,2 % der Freiburger in allen Stadien der Ausbreitung therapiert, während dies nur bei 56,7 % der Kieler Patienten der Fall war. Von den bestrahlten Patienten aus Kiel wurden nur 16,7 % mit einer Herddosis von mindestens 3800 R bestrahlt, von den Patienten aus Freiburg dagegen 93,5 %.

D. D i s k u s s i o n

Gegenstand dieser Arbeit war die Beurteilung der Frage, inwieweit schon Initialbefunde bei der Diagnose der Lymphogranulomatose diagnostische Hinweise geben können und welche Bedeutung die beim ersten Schub angewandte Therapie, ungeachtet der darauffolgenden Therapiearten, auf die Lebenserwartung hat.

Leider konnte nicht sehr oft ein Vergleich mit der Literatur gemacht werden, da sich immer noch kein einheitliches System durchgesetzt hat, mit dem die Überlebenschance ausgedrückt wird, wie z.B. die 5-Jahres-Überlebensrate. Auf Grund dessen mußte sich der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren manchmal auf den Vergleich der Tendenzen beschränken.

Gesamt-überlebensrate:

Die 5-Jahres-Überlebensrate der gesamten katamnestisch untersuchten Patienten betrug 41 %. Wie sich schon bei der Aufschlüsselung des Patientengutes nach der Herkunft aus den einzelnen Kliniken ergab, ist dieses Ergebnis nicht das zur Zeit bestmögliche; das Patientengut, das vergleichsweise am besten diagnostiziert (Lymphographie durchgeführt) und am wenigsten nur allein mit Cytostatika behandelt worden war, hatte die höchste 5-Jahres-ÜLR (60 %). Bei einem anderen Patientenkollektiv aus den Jahren 1948 - 63 fand MUSSHOFF (59) eine 5-Jahres-ÜLR von 40 %, bei V. PETERS (69) überlebten zwischen 1928 - 54 43 % und bei E.C. EASSON (17) zwischen 1934 - 54 30 %. FRESSEN (23) fand eine völlig von den genannten Ergebnissen abweichende 5-Jahres-ÜLR von 8,1 % (davon 2/3 der Überlebenden Männer).

Da sich die verglichenen Patientenkollektive außer dem letztgenannten in der Struktur wenig unterscheiden, muß

man die Unterschiede in den ÜLRen am ehesten in der angewandten Therapie suchen (siehe Diskussion der Therapieergebnisse).

Alter und Geschlecht

Dem Einfluß des G e s c h l e c h t s auf die ÜLR schreiben viele Autoren eine große Bedeutung zu. So berichten PETERS (67); HOHL, SARASIN und BESSLER (41); LENNERT und HIPPCHE (50); HEILMEYER und Mitarb. (39); GROSS, ZACH und SCHULTEN (32), daß die Frauen eine bessere Lebenserwartung haben als die Männer. MUSSHOFF (59) findet nur eine schwach signifikant höhere ÜLR bei den Frauen, während FRESEN (23) sogar eine doppelt so lange Verlaufsduer bei männlichen gegenüber der bei weiblichen Patienten ermittelte.

Das A l t e r hat nach SHIMKIN und Mitarbeitern (79); HOHL, SARASIN, BESSLER (41) keinen Einfluß auf die Überlebenszeit. Dagegen halten JELIFFE und THOMSEN (43) und auch TERPLAN (82) einen Befall im jüngeren Lebensalter für günstiger, LENNERT und HIPPCHE (50) meinen, daß das 4. - 5. Lebensjahrzehnt die günstigste Prognose habe.

Wie aus den Ergebnissen des vorliegenden Patientengutes deutlich wird, darf die Rolle des Alters sowie des Geschlechts nicht für sich allein beurteilt werden, da beide Faktoren sich offensichtlich gegenseitig stark beeinflussen. Im Alter bis 50 Jahre hatten die Frauen eine 5-Jahres-ÜLR von 69,3 % gegenüber 43,4 % bei den Männern, während im Alter über 50 Jahre beide Geschlechter eine gegenüber den jüngeren Jahrgängen stark gesunkene Lebenserwartung hatten, jedoch bestand jetzt bezüglich der Prognose keine Geschlechtsdifferenz mehr (außer nach 5 Jahren, was aber, wie schon diskutiert, am ehesten ein Zufallsfehler ist).

In dieser Arbeit wurde bereits früher in Erwägung gezogen, daß der Unterschied in den Verläufen durch geschlechtsspezifische Faktoren, z.B. die Sexualhormone bewirkt sein könnte. Die Zeit, in der die weiblichen Geschlechtshormone extrem ansteigen und damit der Unterschied zwischen den Geschlechtern am ausgeprägtesten ist, ist die Schwangerschaft. Sie wird in der ersten Hälfte vor allem vom Progesteron beherrscht (ca. 60mal höher als während des Zyklus), in der zweiten Hälfte steigt der Östrogenspiegel auf das 300fache der Norm an (LULLIES-TRINCKER 54). GOTHE (29) und HARTWEG (35) konnten bei einer Untersuchung über Lgr und Schwangerschaft folgendes feststellen:

	GOTHE	HARTWEG
Lgr ohne Schwangerschaft	5 1/2 Jahre	5 1/2 Jahre ÜLZ
Lgr mit späterer "	6 3/4 Jahre	6 1/2 Jahre ÜLZ
Lgr während Schwangerschaft entstanden	3 1/2 Jahre	4 1/2 Jahre ÜLZ

Tab.17 Lgr und Schwangerschaft

Sowohl HARTWEG als auch GOTHE (der seine Fälle mit 179 aus der Literatur verglich) fanden, daß eine Schwangerschaft bei schon bestehender Lgr die ÜLZ nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern sogar noch erhöht. Eine mögliche Erklärung für diese Tatsache mag in der außerordentlichen Erhöhung des Progesterons während der Schwangerschaft liegen, welches zudem eine Vorstufe des Cortisols darstellt. Beide stellten aber auch eine Verkürzung der ÜLZ fest, wenn die Lgr erst bei schon bestehender Schwangerschaft auftrat. Ist also trotz des hohen Progesteron-Cortisol-Spiegels während der Schwangerschaft eine Lgr möglich, muß diese von vornherein eine größere Agressivität besitzen.

GEMMEL (27) vertritt die Ansicht, daß Ovarialhormone einen hemmenden Einfluß auf die Lgr haben, während BICHEL (7) bei einer Therapie mit Ovarialhormonen keinen Erfolg verzeichnen konnte.

Abgesehen von der letzten Aussage muß man doch an eine spezifische Wirkung der weiblichen Sexualhormone bei der Lgr denken. Eine endgültige Aussage über diese Frage muß jedoch spezielleren Untersuchungen überlassen bleiben.

Bedeutung der Allgemeinsymptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß für die Lebenserwartung

Schon bei der Durchsicht der Krankenblätter konnte die Beobachtung gemacht werden, daß Patienten, welche die Allgemeinsymptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß hatten - also Symptome, die auf dem Hodgkin-Symposium in Rye 1965 als weitere wichtige Kriterien bei der Beurteilung der Prognose der Lgr angesehen wurden, ungeachtet der Ausbreitung ihrer Erkrankung - einen wesentlich ungünstigeren Verlauf zeigten als jene ohne diese Symptome. Patienten, die sich sogar schon in dem prognostisch ungünstigsten Stadium mit Organbefall befanden, lebten durchschnittlich länger als jene, bei denen der Befall zwar noch lokalisiert war, die aber diese Symptome aufwiesen.

HOHL, SARASIN und BESSLER fanden bei ihrem Krankengut (1922 - 1950) bei Patienten, die nie Fieber, Juckreiz oder Nachtschweiß hatten, sogar eine 5-Jahres-ÜLR von 100 %. Bei denen, die nicht schon zu Beginn, aber im Verlauf der Lgr diese Symptome bekamen, stellten sie eine 5-Jahres-ÜLR von 47 % fest, während nur 8 % mit diesen Symptomen von Anfang an 5 Jahre überlebten.

FRANSSILA (22) beurteilt das Vorhandensein dieser Symptome so negativ, daß er alle Patienten ohne Rücksicht auf den Grad der Ausbreitung ihrer Erkrankung in das Stadium der Generalisation, das sich ausschließlich auf den Organbefall bezieht, einordnete. Er kam so bei 36 Fällen auf

eine 5-Jahres-ÜLR von 8 %.

Auch MUSSHOF (57) sieht diese Symptome als ein Zeichen einer besonderen Aktivität der Lgr an, die einen entscheidenden Einfluß auf die Prognose haben. Für die Patienten ohne diese Symptome (A) fand er eine 5-Jahres-ÜLR von 72 %, für die mit diesen Symptomen (B) eine 5-Jahres-ÜLR von 38 %. Das steht ungefähr in Übereinstimmung mit den bei unserem Kollektiv ermittelten Werten, einer 5-Jahres-ÜLR von 65,3 % für das Stadium A und 27,1 % für das Stadium B.

LOBELL et al. (51) sprechen sogar schon bei alleinigem Auftreten von Fieber diesem als Einzelbefund eine große Bedeutung zu. Nach ihren Untersuchungen hatten Patienten, die bei bzw. kurz vor der Diagnose Fieber hatten, eine um die Hälfte geringere Lebenserwartung als diejenigen, die zu Beginn noch fieberfrei waren.

Es wurde noch geprüft, ob die Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den Gruppen A (ohne Symptome) und B (mit Symptomen) nicht durch eine unterschiedliche Alters- und Geschlechtsverteilung zustande kamen. Dabei wurde festgestellt, daß nicht nur die Frauen häufiger in der prognostisch ungünstigen Gruppe B vertreten waren als die Männer (62,1 % gegenüber 57,6 %), sondern auch die jüngeren Frauen, die nach dieser Untersuchung die größte 5-Jahres-ÜLR haben, noch um 10 % häufiger als die jüngeren Männer diese Aktivitätszeichen schon zu Beginn der Erkrankung aufwiesen. Demnach müßte dem Geschlecht in der Beurteilung der Prognose eine größere Rolle zukommen als den Symptomen Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß, obwohl auch der Einfluß dieser Symptome auf die ÜLZ gravierend ist.

Hepato-, Spleno- und Hepatosplenomegalie und die Frage des Hypersplenismus

Für die Patienten, bei denen schon zu Beginn der Lgr eine Hepato- bzw. Splenomegalie vorhanden war, fanden sich

folgende 5-Jahres-ÜLRen:

bei Hepatomegalie 28,6 %, bei Splenomegalie 33,3 %. Die Kurve der ÜLRen bei Hepatosplenomegalie lag während des ganzen Verlaufs deutlich unter denen bei Spleno- und Hepatomegalie (s. Abb. 6).

Dagegen lebten noch 51,5 % der Patienten nach 5 Jahren, die keine Vergrößerung dieser Organe im Initialstadium hatten. Die Untersuchung dieser klinisch relativ leicht erfaßbaren Befunde im Hinblick auf ihre prognostische Bedeutung ist insofern wichtig, da bei Auftreten dieser Veränderungen sich oft die Frage stellt, ob die Vergrößerung dieser Organe einem Befall entspricht oder durch reaktiventzündliche Prozesse oder Stauung infolge von Lymphknotenschwellungen bewirkt ist. Da die Genese dieser Veränderungen aus vielerlei Gründen oft nicht geklärt werden kann, werden so wichtige Kriterien wie Spleno- und Hepatomegalie nicht in die Beurteilung der Prognose miteinbezogen.

Im Vergleich mit den ÜLRen der Patienten ohne diese Befunde zeigte sich, daß Spleno- und Hepatomegalie auch ohne Nachweis eines lymphogranulomatösen Befalls dieser Organe eine deutlich ungünstigere Prognose haben.

Eine Erklärung für die anfänglich noch relativ gute ÜLR bei Hepatomegalie (71,5 % nach einem Jahr), die nach 5 Jahren auf 28,6 % abgesunken ist, mag darin liegen, daß am Anfang die Hepatomegalie oft noch nicht durch einen lymphogranulomatösen Befall bedingt ist, was einer Generalisierung des Krankheitsprozesses entsprechen würde, sondern, wie aus Biopsieberichten hervorgeht, auf reaktiv-entzündlichen Veränderungen der Leber beruht. Bei der Sektion zeigte sich allerdings bei 71,6 % der Patienten mit initialer Hepatomegalie ein Leberbefall.

Bei 60 % der Patienten mit initialer Splenomegalie wurde beim Tod ein Milzbefall festgestellt (PROSNITZ kommt auf 75 %). Ein Befall der Milz entspricht aber nach Fest-

stellungen auf den Lgr-Symposien in Rye und Paris noch keinem Organbefall (Stad. IV), da die Milz dem lymphatischen System angehört. Obwohl in der ersten Zeit des Verlaufs die ÜLRen bei initialer Splenomegalie fast gleich sind wie bei Hepatomegalie, sind sie nach drei Jahren bei Hepatomegalie niedriger (s. Abb. 6).

Eine mögliche Ursache dafür ist der häufigere Lgr-Befall der Leber, der auf den Gesamtorganismus auch schwerwiegendere Auswirkungen hat als jener der Milz.

Jedoch konnte bei der Sektion der Patienten ohne initiale Hepato- oder Splenomegalie (5-Jahres-ÜLR ca. 20 % höher als bei Hepato- oder Splenomegalie) festgestellt werden, daß bei diesen in 65,2 % der Fälle die Leber (bei Hepatomegalie 71,5 %) und sogar in 77,2 % die Milz (bei Splenomegalie 60 %) lymphogranulomatös befallen war.

Der Lgr-Befall kann also nicht der einzige Faktor sein, der die unterschiedliche Prognose bei Patienten ohne und mit initialer Hepato- und/oder Splenomegalie bewirkt.

Auch ein möglicherweise früher eintretender Lgr-Befall dieser Organe bei Hepato- oder Splenomegalie kann dabei keine so große Rolle spielen, da die Kurven der ÜLRen der Patienten mit bzw. ohne Vergrößerung dieser Organe von Anfang an sehr unterschiedlich verlaufen (s. Abb. 6).

Es wurde noch untersucht, ob bei diesen Gruppen die Alters- und Geschlechtsverteilung eine Rolle spielt.

Es ergab sich, daß die meisten der Frauen bis 50 Jahre (38,6 %), die in diesem Patientengut die größte Lebenserwartung haben (5-Jahres-ÜLR 69,3 %), in der Gruppe ohne initiale Hepato- oder Splenomegalie war (5-Jahres-ÜLR 51,5 %), während die meisten der Frauen über 50 Jahre (27,9 %) mit der in diesem Krankengut schlechtesten 5-Jahres-ÜLR (= 0 %) in der prognostisch ungünstigsten Gruppe mit Hepatosplenomegalie vertreten waren.

Bei den Männern über 50 Jahre (5-Jahres-ÜLR 16,7 %) begann die Lgr nur in 13,3 % der Fälle ohne, aber in 86,7 % mit Hepato- und/oder Splenomegalie.

Dieser Befund läßt folgende Deutungen zu:

1. Spleno- und Hepatomegalie haben keine prognostische Wertigkeit. Die unterschiedlichen ÜLRen der Patienten mit und ohne diese Befunde erklärt sich aus der Alters- und Geschlechtsverteilung, oder:
2. im höheren Alter hat die Lgr, wie auch bei den Symptomen Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß beobachtet, von Anfang an eine größere Aktivität. Die eben genannten Befunde zusammen mit Hepato- und Splenomegalie sind prognostisch bedeutende Zeichen. Ihr vermehrtes Vorkommen im Alter ist für die schlechte Überlebenschance in diesem Lebensabschnitt mitverantwortlich.

Wahrscheinlich ist die zweite Interpretation eher zutreffend, und zwar dahingehend modifiziert, daß Alter und Vorkommen dieser Befunde voneinander abhängen.

Die Frage war zu klären, warum die Kurven der ÜLRen der Patienten mit Hepato- bzw. Splenomegalie zumindest in den ersten drei Jahren fast gleich verlaufen, während sie später stärker voneinander abweichen (s. Abb. 6).

Die Leber besitzt ohne Zweifel eine größere Bedeutung für den Organismus als die Milz, und jede pathologische Veränderung hat demnach mehr Gewicht.

Trotzdem wirkt sich eine Vergrößerung der Milz fast gleich auf die ÜLRen aus wie die der Leber.

Es wurde versucht zu klären, ob und wie weit durch die Splenomegalie ein Hypersplenismus hervorgerufen wird, und welche spezielle Rolle er bei der Lgr hat.

In allen Blutzellsystemen fanden sich bei Splenomegalie deutlich erniedrigte Zellzahlen verglichen mit den Werten bei Patienten mit normal großer Milz. Die schlechte Prognose bei Splenomegalie im Anfangsstadium kann z.T. dadurch bedingt sein, daß durch den Hypersplenismus die Blutzellen häufig verringert sind, wodurch leicht Komplikationen, wie Sepsis, Blutungsneigung, Gewebshypoxie durch Anämie

entstehen können. PROSNITZ et al. fanden, daß bei Splenomegalie die hämatologische Toleranz auf die Strahlen- und Cytostatikatherapie wesentlich schlechter war als bei normal großer Milz. Durch den Hypersplenismus können die Möglichkeiten dieser Therapiearten nicht ausgeschöpft werden.

Absolute Lymphozytenzahlen

Sowohl LOBELL et al. (51) als auch MUSSHOF (59) haben die Zahl der absoluten Lymphozyten zu den prognostisch nicht signifikanten Zeichen gerechnet. Dabei gingen sie wohl davon aus, daß ein zu hoher Prozentsatz der Patienten, sowohl mit guter als auch schlechter Prognose normale Lymphozytenzahlen aufwiesen. Diese Beobachtung konnte auch bei diesem Patientengut gemacht werden. Nach HECKNER (37) geht die Abnahme der Lymphozyten der Aktivität der Lgr parallel. Er fand vorwiegend eine Verminderung der sogenannten Follikellymphozyten im aktiven Krankheitsschub, ein Verhalten, das bei keiner anderen entzündlichen oder neoplastischen Erkrankung festzustellen ist. Da den Follikellymphozyten, die etwa 70 % der gesamten Lymphozyten ausmachen, eine zentrale Bedeutung im immunologischen Abwehrgeschehen zukommen soll (BRAUNSTEINER, 8), wirft HECKNER die Frage auf, ob die Verminderung nicht nur Folge, sondern auch wiederum Wegbereiter des stetig fortschreitenden Krankheitsprozesses sein könnte. Bei unserer Untersuchung wurden zwei Kollektive gebildet, das eine mit besonders kurzer (< 18 Mo.), das andere mit langer (> 48 Mo.) Überlebenszeit. Bei den Patienten mit kurzer Verlaufsdauer wurden in 17,7 % Werte unter 500 und in keinem Fall eine Erhöhung der absoluten Lymphozyten gefunden. Umgekehrt konnten bei den Patienten mit überdurchschnittlich langer ÜLZ in keinem Fall eine Lymphozytopenie unter 500, dafür in 10,8 % eine Erhöhung über 3600 festgestellt werden.

Somit kann man LOBELL und MUSSHOFF nur bedingt recht geben, wenn sie den Lymphozytenzahlen keine prognostische Wertigkeit beimessen.

ANGLESIO (3) betrachtet die Lymphozytopenie als üblichen Befund bei der Lgr, der gehäuft jedoch im terminalen Stadium auftritt, was er als Folge der Therapie deutet. Eine Aussage über die prognostische Wertigkeit der absoluten Lymphozytenzahlen ist aber jedenfalls dahingehend möglich, daß ein Patient, dessen Lymphozyten unter 500 liegen, sehr wahrscheinlich eine kürzere Lebenserwartung hat, während einer mit einer Lymphozytose eher mit einer günstigen Prognose rechnen kann.

Prognose bei Befall unterschiedlicher nichtlymphatischer Organe

An Hand der Sektionsprotokolle der bereits gestorbenen Patienten ließ sich feststellen, daß fast alle Patienten beim Tod einen Organbefall hatten.

Es wurde versucht zu klären, welche Prognose Patienten in diesem Stadium mit Organbefall hatten, da bei der Durchsicht der Krankenblätter die Erfahrung gemacht worden war, daß die Verläufe in diesem Stadium sehr unterschiedlich waren.

Schon MUSSHOFF hat, wie erwähnt, in einer Arbeit über die extranoduläre Lgr berichtet, daß beim Organbefall zwischen mindestens zwei Gruppen unterschieden werden muß: nach der Entstehung durch Übergreifen der Lgr von einem befallenen Lymphknoten auf ein benachbartes (nichtlymphatisches) Organ und eine durch Dissemination (s. auch MEDINA 56). Er fand einen so gravierenden Unterschied in den Verläufen der beiden Kollektive, daß er eine nach seinen Erkenntnissen modifizierte Stadieneinteilung vorschlug.

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung der Art des befallenen, nichtlymphatischen Organs für die Lebenserwartung untersucht.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Sämtliche Patienten mit alleinigem Skelettbefall lebten noch 3 Jahre nach Befall des Skeletts. 75 % der Patienten mit alleinigem Lungenbefall (bzw. einmal zusammen mit Befall des Skeletts) lebten noch nach 3 1/2 Jahren. Jedoch erreichte keiner der Patienten, bei denen Leber, Weichteile, Magen-Darm-Trakt, Gehirn bzw. Dura befallen waren, die 3-Jahresgrenze. Der Patient mit der längsten ÜLZ aus dieser Gruppe (2 1/4 Jahre) hatte einen alleinigen Leberbefall.

Sowohl ein Skelett- als auch ein Lungenbefall haben, solange sie allein auftreten, keine schlechte, sondern sogar eine günstige Prognose, während bei alleinigem Leberbefall von den 4 Patienten (gestorben bis zum Stichtag) nur ein einziger länger als ein Jahr lebte. Über die gute Prognose bei Skelettbefall sind sich viele Autoren einig (GREMMEL, SCHULTE, BRINKMANN 31; HARDER 34; LOBELL et al. 51). GREMMEL modifiziert dies dahingehend, daß dies jedoch nur der Fall ist, wenn der Knochenbefall frühestens zwei Jahre nach Krankheitsbeginn festgestellt wird. Tritt er bereits eher auf, ist er als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten. FRANSSILA et al. (22) berichtete, daß bei histologischer Untersuchung von lymphogranulomatösen Knochenherden praktisch nur die prognostisch günstigste Form, die noduläre Sklerose vorgefunden wurde. Erstaunlicherweise hat auch noch der Befall der Lunge eine günstige Lebenserwartung.

Die hier ermittelten Befunde lassen unter Berücksichtigung der Ergebnisse von MUSSHOF (62) folgende Interpretationsmöglichkeiten zu:

Die Lgr beginnt zumeist in den Halslymphknoten (LENNERT, 48) und breitet sich von cranial nach caudal aus. Der Befall der Lunge per continuitatem (lange ÜLZ) würde demnach in einem Stadium stattfinden (I - II), in dem die Krankheit noch lokalisiert ist. Würde dagegen die Leber auf die

gleiche Weise von Nachbarlymphknoten befallen, so wäre die Prognose schon deshalb ungünstig, weil der Krankheitsprozeß schon in einem Stadium der Generalisation ist, in dem auch schon die subdiaphragmalen Lymphknoten beteiligt sind.

Allerdings konnte oft festgestellt werden, daß sich die Knochenherde allein oder primär in der Lendenwirbelsäule, im Femur oder Becken befanden, also selbst bei Befall per continuitatem dieser von den abdominellen Lymphknoten (also bereits im Stadium der Generalisation) ausgegangen war.

Desgleichen fand MUSSHOF, daß in nur 16 von 37 Fällen der Befall der Lunge, und in nur 5 von 17 Fällen der Befall des Skeletts infiltrativ durch benachbarten Lgr Lymphknoten entstanden war.

Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß die Art des befallenen Organs unter anderen Faktoren einen entscheidenden Einfluß auf die Lebenserwartung hat. Hier muß noch einmal die Therapie bei Organbefall diskutiert werden: Bei fast allen Patienten waren Skelett und Lunge bei Befall bestrahlt worden, während die lymphogranulomatös veränderte Leber niemals mit Strahlen, sondern mit Cytostatika therapiert worden war. Wie schon erwähnt, fanden aber HEILMEYER und MUSSHOF, daß eine Strahlentherapie bei befallener Leber die ÜZ der Patienten nur minimal (ca. 3,4 Mo.) verlängert, obwohl die Lgr-Herde sehr strahlensensibel sind und die Leber selbst durch die Strahlentherapie kaum beeinträchtigt wird.

Bedeutung der Therapie im Anfangsstadium

Seit der Einführung der Megavolttherapie hat sich die Lebenserwartung bei der Lgr entscheidend verbessert. MUSSHOF (59) kam bei der Bearbeitung eines Krankengutes aus den Jahren 1948 - 63, das fast ausschließlich mit Röntgenstrahlen behandelt worden war, auf eine 5-Jahres-ÜZ

von 40 %, während er bei dem folgenden Krankengut aus den Jahren 1964 - 69 (61), bei dem nur Gammastrahlen verwendet worden waren, eine 5-Jahres-ÜLR von 66 % ermittelte. Dieses Kollektiv aus den Jahren 1964 - 69 bestand aber nur aus den Patienten, die mit Megavolt (= Telekobalt) bestrahlt worden waren. Die Fälle, bei denen eine alleinige oder zusätzliche Cytostatikatherapie angewendet worden war, schloß er aus der Untersuchung aus. Die Ermittlung der 5-Jahres-ÜLR aus diesem so "gereinigten" Krankengut erscheint aber nicht als ganz zulässig, da nicht sicher ist, welche ÜLZen sich für die Patienten, die mit Cytostatika allein bzw. zusätzlich zur Strahlentherapie behandelt worden waren, bei alleiniger Megavolttherapie ergeben hätten. Für das gleiche Freiburger Krankengut, bei dem auch die mit Cytostatika behandelten Patienten mit in die Untersuchung einbezogen wurden, konnten wir eine 5-Jahres-ÜLR von 60 % ermitteln (s. Abb. 2).

Die schlechtesten Ergebnisse wurden bei der reinen Cytostatikatherapie beobachtet (5-Jahres-ÜLR 33,3 % im lokalisiertem und 11,2 % im generalisiertem Stadium). Dazu muß aber festgestellt werden, daß sich bei den Patienten mit generalisierter Lgr, gemäß der Einteilung nach Rye, auch solche befunden haben, die nur einen lokal begrenzten Organbefall hatten, der an sich auf Strahlentherapie gut ansprechbar war.

Die Mischtherapie (Strahlen und Cytostatika) hat im lokalisierten Stadium noch eine 5-Jahres-ÜLR von 40 %, im Stadium der Generalisation nurmehr 25 % nach 5 Jahren. Zu einem ähnlich lautenden Ergebnis kam MUSSHOF (57) bezüglich dieser drei Therapiearten, der für die Strahlentherapie die besten und für die Cytostatikatherapie die schlechtesten Remissionsraten ermittelte. (Diese stehen nach einer anderen Arbeit (59) in fester Beziehung zu den ÜLRen, wodurch der Vergleich gerechtfertigt erscheint.)

Auch HEILMEYER et al. (40) kamen zu dem Ergebnis, daß nur bei der Strahlen- nicht aber der Cytostatikatherapie länger dauernde Erfolge zu verzeichnen sind.

AISENBERG (1) sieht zwar das Stadium mit Organbefall als nicht mehr geeignet für eine alleinige Strahlentherapie an, da in diesem Stadium meist ein generalisierter Befall aller Lymphknotenstationen vorliegt, räumt aber ein, daß die Strahlentherapie bei begrenztem Organbefall doch noch der Cytostatikatherapie vorzuziehen sei.

Wie unter den Behandlungsergebnissen weiter erläutert, bringt nicht die Behandlung mit Gammastrahlen an sich die günstigsten Resultate aller diskutierten Therapiearten. Dazu müssen noch zusätzliche Bedingungen erfüllt sein:

Wie auch schon KAPLAN (45) und MUSSHOFF (63) ermittelten, müssen Herddosen um 4000 R verwendet werden, da nur diese zur Herdvernichtung geeignet sind. In dieser Arbeit waren bei dem Kollektiv mit der besten ÜLR in 93,5 % Herddosen über 3800 R verwendet, im Gegensatz zu 15,7 % bei dem Kollektiv mit der niedrigsten ÜLR.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die gezielte Bestrahlung aller Herde, die natürlich nur nach genauester Diagnostik möglich ist. GLATSTEIN (28) und PROSNITZ (70) fanden bei einem Vergleich der unterschiedlichen Ergebnisse nach Lymphographie mit denen nach Laparotomie bei den gleichen Patienten, daß nicht einmal eine sorgfältige Lymphographie ausreichend ist, um alle abdominellen Herde zu erfassen (mesenteriale Herde können mit dieser Methode z.B. nicht entdeckt werden).

Wie wichtig eine gut durchgeführte Diagnostik (zumindest Lymphographie) für die Prognose ist, zeigt wiederum Tab. 16: Während in der Gruppe mit der höchsten 5-Jahres-ÜLR bei 98,2 % der Patienten eine Lymphographie angefertigt worden war, war dies in der Gruppe mit der niedrigsten 5-Jahres-ÜLR nur 9,2 % der Patienten der Fall.

FEINGOLD (20) fand noch einen weiteren modifizierenden Faktor bei der Anwendung der Strahlentherapie: In einer Untersuchung stellte er einen unterschiedlichen Therapieerfolg bei Patienten mit den Aktivitätssymptomen (B) bzw. ohne diese (A) fest, und zwar je nachdem, ob nur lokal bestrahlt oder die "extended-field"-Methode angewendet wurde ("Extended-field"-Bestrahlung heißt Einbeziehung benachbarter, nicht befallener Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld). Hatte ein Patient die Symptome Fieber, Juckreiz oder Nachtschweiß nicht (A), bestand kein Unterschied im Therapieerfolg zwischen den beiden Methoden.

Dagegen war bei Patienten mit diesen Symptomen (B) bei auf die befallenen Lymphknoten beschränkte Bestrahlung nur in 20 % ein Erfolg zu verzeichnen, während die restlichen 80 % weiter eine floride Lgr hatten. Wurde aber bei einer Vergleichsgruppe die extended-field-Bestrahlung angewendet, waren 70 % der B-Patienten für 1 - 5 Jahre rezidivfrei.

SCHUBERT (77) und SCHULZ, JÜNGLING, HAUSMANN (78) halten eine Cytostatikatherapie nur dann für gerechtfertigt, wenn eine generalisierte Ausbreitung der Lgr vorliegt. SCHULZ et al. schlagen die Cytostatikatherapie schon dann vor, wenn der Befall klinisch zwar noch auf eine Seite des Zwerchfells begrenzt ist, aber die Symptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß unbeeinflussbar bleiben, da sie daraus schließen, daß offensichtlich noch weitere Herde vorhanden sind, die mit klinischen Methoden (Lymphographie, Szintigraphie und Laparoskopie) nicht erfaßt und so auch nicht durch gezielte Bestrahlung vernichtet werden können. SCHULZ et al. verwendet mit gutem Erfolg Vinblastinsulfat bei schon desolat scheinender Prognose.

AISENBERG ist in einer anderen Arbeit (2) auch der Meinung, daß für die Patienten mit zu ausgedehntem Befall und Vor-

handensein der genannten Aktivitätssymptome eine Bestrahlung nicht mehr sinnvoll ist. Er konnte zeigen, daß mit Cytostatika, wenn sie richtig angewendet werden, durchaus gute Ergebnisse zu erzielen sind. In seiner Untersuchung verglich er zwei Patientenkollektive, die sich beide schon in einem generalisiertem Stadium mit Symptomen (B) befanden. Die eine Gruppe wurde mit herkömmlichen alkylierenden Substanzen (5-Jahres-ÜLR 25 %) behandelt, die andere mit alkylierenden Substanzen + Vinblastin + Procarbazin, dazu oft Prednison. Er fand, daß jede einzelne dieser Substanzen eine Erfolgsquote (= erreichte Remissionen) von 65 - 70 % hatte. Wurden sie zusammen sequential gegeben, lag die Erfolgsquote bei 100 % (5-Jahres-ÜLR 40 %). Dieses Ergebnis macht deutlich, daß die Cytostatikatherapie nicht eine an sich ungeeignete Behandlungsform ist, wie es nach dieser Arbeit und auch nach einigen aus der Literatur aufgeführten erscheinen mag. Ihr Erfolg hängt weitgehend von ihrer richtigen Anwendung ab.

Wie eben gesagt, scheinen die Resultate dieser Arbeit die alleinige Cytostatikatherapie nicht zu rechtfertigen. Sicher gibt es objektive Nachteile der Cytostatika gegenüber der Strahlentherapie. Die Cytostatika beeinflussen in wesentlich weiterem Umfang als die energiereichen Strahlen, die gezielt auf den Herd gerichtet werden können, den Gesamtorganismus. Vor allem Wechselgewebe, also Gewebe mit hohem Umsatz und schnellem Wachstum: Darm, Knochenmark, Haut und Haare werden durch sie geschädigt. Die Cytostatika können durch ihre diffuse Wirkung den Krankheitsprozeß zwar unterdrücken, die Lgr-Herde aber nicht wie die Gammastrahlen zerstören (HEILMEYER 40). Die immunsuppressive Wirkung der Cytostatika fördert zugleich die Entstehung von schweren Infekten, die den Verlauf komplizieren (KUSCHINSKY, LÜLLMANN 47).

Beim Vergleich der ÜLRen der Patienten, die nur mit Strahlen oder Cytostatika behandelt worden waren, muß man jedoch davon ausgehen, daß es sich jeweils um selektierte Kollektive mit von vornherein unterschiedlicher Prognose handelt.

Üblicherweise werden Patienten erst bei generalisierter Ausdehnung der Lgr und bei Vorhandensein von Aktivitätssymptomen, bei denen also eine größere Eigendynamik der Erkrankung vorliegt, der Cytostatikatherapie zugeführt. Diejenigen, die nur einen lokalisierten Befall von Lymphknoten oder auch nichtlymphatischen Organen aufwiesen und bei denen die Krankheit eher einen chronischen Charakter hat, werden einer Strahlentherapie unterzogen. Insofern sind die Therapiearten, da sie bei Patienten mit unterschiedlicher Aktivität angewendet werden, nicht direkt vergleichbar. Mit beiden Therapiearten können bei überlegter Anwendung durchaus gute Erfolge erzielt werden.

Der krasse Unterschied in den ÜLRen der Patienten, die mit Strahlen bzw. Cytostatika therapiert worden waren, kann aber sicher nicht nur durch unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive erklärt werden.

In dieser Arbeit wurde nicht die im gesamten Verlauf durchgeführte Therapie berücksichtigt, sondern nur die Therapie im Anfangsstadium. Teilweise könnten also die differenten ÜLRen bei den einzelnen Therapieformen auch darauf beruhen, daß tatsächlich Cytostatika nur bzw. zusammen mit Strahlen schon im Anfangsstadium verwendet, die Prognose verschlechtern.

Bei den Freiburger Patienten (5-Jahres-ÜLR 60 %) wurde in keinem einzigen Fall im Lokalisationsstadium Cytostatika gegeben, bei den Kielern (5-Jahres-ÜLR 11,2 %) dagegen in 42,7 %.

Dabei konnte man oft beobachten, daß Patienten, bei denen der Krankheitsprozeß noch auf eine Seite des Zwerchfells beschränkt war, nach Cytostatikagaben beim nächsten

Rezidiv bereits in einem generalisierten Stadium waren, während man dies bei Patienten nach Strahlenbehandlung meist erst nach einigen Rezidiven beobachtete.

Für beide Therapiearten ergeben sich besondere Indikationen. Bei der Strahlentherapie ist es die lokalisierte und wenn irgendwie möglich, im A n f a n g s s t a d i u m auch die generalisierte Ausbreitung, eventuell zusammen mit Cytostatika. Der Cytostatikatherapie sollte nur das generalisierte Stadium mit hoher Aktivität vorbehalten bleiben.

Wie schon erwähnt, nimmt die Mischtherapie eine Sonderstellung zwischen der reinen Strahlen- und Chemotherapie ein. Aus den Abb. 11 und 12 ist ersichtlich, daß die Resultate im Lokalisationsstadium ungünstiger sind bei alleiniger Strahlentherapie, im Generalisationsstadium sind sie jedoch erheblich schlechter.

Auch OBRECHT (65) fand beim Vergleich zweier Kollektive, einem, das nur bestrahlt worden war und einem andern, bei dem zur Rezidivprophylaxe nach der Strahlenbehandlung noch zusätzlich Endoxan gegeben worden war, daß bei dem letzteren Kollektiv die Hälfte der Patienten eine um mehr als 50 % niedrigere ÜLZ erreichten als jene, bei denen eine alleinige Strahlenbehandlung durchgeführt worden war.

DEVITA (12) dagegen konnte in einem Kollektiv von 14 Patienten im Stadium der lokalisierten Ausbreitung beobachten, daß 13 der 14 Patienten nach Mischtherapie eine volle Remission erreichten: im Gegensatz zu anderen Versuchsreihen waren hier mehrere Cytostatika gegeben worden, b e v o r die Strahlentherapie angewendet wurde.

Möglicherweise liegt in der umgekehrten Reihenfolge dieser beiden Therapiearten die Erklärung für den Unterschied der Resultate.

Zusammenfassend läßt sich folgendes feststellen:

Die Hochvolttherapie gewährleistet bei den bestrahlten Patienten eine deutlich bessere Überlebenschance (5-Jahres-ÜLR bei dem Freiburger Kollektiv von 1964 - 69 60 %) als die Röntgenbestrahlung (5-Jahres-ÜLR bei dem Freiburger Kollektiv von 1948 - 63 40 %; MUSSHOFF 59). In allen Fällen mit geringer Ausbreitung, begrenztem Befall und in generalisierten Fällen im Anfangsstadium soll möglichst dieser Therapie der Vorzug gegeben werden.

Bei strenger Indikation (floride Lgr mit unbeeinflussbarer Aktivität, generalisierter Ausdehnung) können Cytostatika bei sorgfältiger Anwendung die Lebenserwartung noch positiv beeinflussen.

Werden sie dagegen bei noch lokalisiertem Befall verordnet, verschlechtern sie die Überlebenschance erheblich.

E. Z u s a m m e n f a s s u n g

Das Untersuchungsmaterial bestand aus den Krankenblättern von 152 Lgr-Kranken, die zwischen dem 1.1.1964 und 31.12.1969 erkrankt waren und deren Diagnosestellung und 1. Therapie in den Universitätskliniken Freiburg, Kiel und dem Schwabinger Krankenhaus München erfolgt war.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit schon bei Beginn der Lgr vorliegende Faktoren und Veränderungen und die im ersten Schub angewandte Therapie einen Einfluß auf die Lebenserwartung haben.

Untersucht wurden die Bedeutung von Alter und Geschlecht, der Symptome Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß (Stadium A und B), der Hepato- und Splenomegalie und des damit verbundenen Hypersplenismus, der absoluten Lymphozytenzahlen, der Art des befallenen nichtlymphatischen Organs und der initialen Strahlen-, Misch- und Cytostatikatherapie in den verschiedenen Krankheitsstadien.

Dabei fanden sich folgende Ergebnisse:

Alter und Geschlecht beeinflussen sich gegenseitig: Frauen haben im Alter bis zu 50 Jahren eine wesentlich bessere 5-Jahres-ÜLR (69,3 %) als die Männer gleichen Alters (43,4 %). Im Alter ist die Prognose erheblich schlechter als bei den jüngeren Jahrgängen, z w i s c h e n den beiden Geschlechtern besteht aber bezüglich des Verlaufs kein Unterschied mehr.

Als mögliche Ursache für dieses Ergebnis wurden die Geschlechtshormone in Betracht gezogen. Diese Annahme scheint vor allem durch die Tatsache gerechtfertigt, daß eine Schwangerschaft, die während der Lgr auftritt, die ÜLZn deutlich verbessert (ca. 6 1/2 Jahre) im Gegensatz zu den Verläufen ohne Schwangerschaft (5 1/2 Jahre). (In der

Schwangerschaft steigen die weiblichen Geschlechtshormone auf das 60- Progesteron bis 300-fache Östrogene an. Der Unterschied bezüglich der hormonalen Beeinflussung ist also in dieser Zeit zwischen den Geschlechtern am deutlichsten.)

Bei Patienten ohne die Aktivitätszeichen Fieber, Juckreiz und Nachtschweiß fand sich eine mehr als doppelt so große 5-Jahres-ÜLR (65,3 %) als bei Patienten mit diesen (27,1 %). Die Prüfung der Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen ergab, daß Frauen insgesamt und auch die Frauen unter 50 Jahre, für die die höchste 5-Jahres-ÜLR (69,3 %) ermittelt wurde, häufiger diese Symptome hatten als Männer. Demnach müßte dem Alter und Geschlecht eine größere Rolle in der Beeinflussung der ÜLZ zukommen als diesen Symptomen. Dennoch muß ihr Vorhandensein als prognostisch ungünstiges Zeichen gewertet werden.

Sowohl Hepato- als auch Splenomegalie haben einen sehr negativen Einfluß auf die ÜLZ. Dabei ist eine Splenomegalie (5-Jahres-ÜLR 33,3 %) fast ebenso negativ zu bewerten wie eine Hepatomegalie (5-Jahres-ÜLR 28,6 %).

Als mögliche Erklärung für dieses Ergebnis wurde neben der von anderen Autoren gefundenen verminderten Toleranz gegenüber Cytostatika und einem gehäuften Leberbefall bei Splenomegalie der Hypersplenismus ermittelt.

Die absoluten Lymphozytenzahlen können nicht in jedem Fall als prognostisches Zeichen verwendet werden, weil annähernd gleich viel Patienten mit sehr kurzer (< 18 Mo.) wie mit überdurchschnittlich langer (> 48 Mo.) ÜLZ normale oder leicht verminderte Lymphozytenzahlen haben. Jedoch hat kein einziger Patient mit Lymphozyten unter 500 18 Monate überlebt; alle Patienten lebten aber länger als 48 Monate, falls sie beim ersten Schub erhöhte Werte (über 3600) aufwiesen.

Die Lebenserwartung bei Befall eines nichtlymphatischen Organs war stark von der Art des befallenen Organs abhängig.

War nur das Skelett befallen, starb der erste von 9 Patienten nach 3 Jahren, der zweite nach 6 Jahren. Die restlichen 7 Patienten lebten, bei Beobachtungszeiten zwischen 1/2 und 6 Jahren, am Stichtag.

Bei alleinigem Lungenbefall (bzw. einmal zusammen mit Befall des Skeletts) lebten nach 3 1/2 Jahren noch 75 % der bis dahin beobachteten Patienten. Trat aber ein Befall der Leber, der Weichteile oder des Magen-Darm-Trakts auf, lebte nach 2 1/2 Jahren kein Patient mehr. Dabei war bei 9 der 11 Patienten die Leber befallen. Bei 5 der 11 Patienten fand man bei der Sektion noch die Lunge, bei 3 Patienten das Skelett mitbefallen. Die günstige Prognose bei Skelett- und Lungenbefall wirkt sich also nicht aus, wenn die Leber bzw. die anderen genannten Organe gleichzeitig befallen sind. Somit muß der Leberbefall als ein sehr ungünstiges Zeichen eingestuft werden.

Diese Ergebnisse müßten Konsequenzen bei der Stadieneinteilung haben.

Mit der Strahlentherapie im Anfangsstadium der Lgr wurden sowohl bei lokalisiertem als auch generalisiertem Befall die weitaus besseren Erfolge gegenüber der alleinigen Cytostatikatherapie und auch Mischtherapie erzielt.

Als Voraussetzung für ein optimales Ergebnis mit der Strahlentherapie fanden sich:

1. ausreichende Untersuchungen, die es ermöglichen, alle Lgr-Herde zu erfassen und sie einer gezielten Therapie zuzuführen;
2. Verwendung von Gammastrahlen;
3. Herddosen von mindestens 3800 R;
4. Anwendung der Strahlentherapie so häufig wie möglich, besonders im Anfangsstadium, auch bei Generalisierung.

Die Cytostatikatherapie schien die schlechtesten Ergebnisse zu haben. Doch muß davon ausgegangen werden, daß sie vor allem bei Patienten in fortgeschrittenem Stadium und ausgeprägter Aktivität angewendet wird. Dennoch kann die Applikation von Cytostatika bei richtiger Anwendung in dieser Phase der Erkrankung eine klinische Besserung und vielleicht sogar Lebensverlängerung bewirken.

Wurden Cytostatika jedoch bereits im Lokalisationsstadium angewendet, hatten sie im Hinblick auf die Prognose - zumindest in statistischer Sicht - einen sehr negativen Effekt.

Die unterschiedlichen Resultate der Strahlen- und Cytostatikatherapie im Anfangsstadium sollte aber doch die Konsequenz haben, daß, wenn irgendwie möglich, zumindest zu Beginn der Lgr Strahlen, evtl. zusammen mit Cytostatika eingesetzt werden.

Auf Grund dieser Ergebnisse kann folgendes festgestellt werden:

Die Lgr ist eine Erkrankung, deren Verlauf mehr oder weniger stark von einzelnen vorgegebenen Faktoren abhängig ist, von denen einige in dieser Arbeit untersucht wurden. An Hand dieser Befunde kann zwar die Prognose der Lgr zumindest in einem bestimmten Ausmaß beurteilt werden. Doch ist nicht geklärt, w o d u r c h die unterschiedliche Eigendynamik, die im Vorhandensein dieser Symptome zum Ausdruck kommt, bewirkt ist.

Die Lebenserwartung kann aber, obwohl abhängig von diesen Faktoren, durch eine sorgfältige Diagnostik und richtige Wahl der Therapie erheblich verbessert werden.

F. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AISENBERG A.C.:
"Hodgkin's Disease - Prognosis, Treatment and Etiologic and Immunologic Considerations"
New Engl. J. of Med. 270 (1964) 508 - 14, 565 - 70, 617 - 22
2. AISENBERG A.C., GOLDMAN J.M.:
"Prolongation of Survival in Hodgkin's Disease"
Cancer 27 (1971) 802 - 05
3. ANGLESIO E.:
"The Treatment of Hodgkin's Disease"
Recent Results in Cancer Research; Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1969
4. BARTELS H., ARNDT H.J.:
"Primär mediastinale Lymphogranulomatose"
Pädiatrische Praxis 5 (1966) 289 - 97
5. BATAINI J., ENNUYER A.:
"Die Paraplegie bei Hodgkinscher Krankheit"
Ann. radiol. (Paris) 1, R 333 (1958) 54, Zit. n. Zbl. ges. Radiol. 62 S. 324
6. BECKER Josef (Hrsg.):
"Maligne Lymphome"
Interdisziplinäre Diskussion Deutscher Röntgenkongress 1968
7. BICHEL J.:
"Hodgkin's disease and pregnancy"
Acta radiologica 33 (1950) 427
8. BRAUNSTEINER H.:
"Physiologie und Physiopathologie der weißen Blutzellen"
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

9. CAVALLI-Sforza L.:

"Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik"

Stuttgart 1969 Gustav Fischer Verlag

10. CIECHANOWSKI S.:

"Über die Eintrittspforte, den histologischen Entwicklungsgang und die Häufigkeitszunahme der malignen Granulomatose"

Virchow's Arch. f. Path. Anat. 303 (1938) 206

11. COPPLESON L.W., FACTOR R.M., STRUM S.B., GRAFF P.W.,
RAPPOPORT M.:

"Observer disagreement in the classification and histology of Hodgkin's Disease"

Journal of the National Cancer Institute (Washington)
45 (1970) 731 - 40

12. De VITA V.T., MOXLEY J.H., BRACE K., FREI E.:

"Intensive combination of chemotherapy and X-radiation in the treatment of Hodgkin's disease"

Proc. Amer. Ass. Cancar Res. 6 (1965) 15

13. DÖRKEN H.:

"Über die Altersverteilung der Lymphogranulomatose"

Klinische Wochenschrift 91 (1960) 1514

14. DÖRKEN H.:

"Zur Epidemiologie der Lymphogranulomatose"

Dtsch. Med. Wschr. 13 (1969) 666 - 670

15. DOLL R., PAYNE P., WATERHOUSE J.:

"Cancer incidence in five continents - a technical report"

Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1968

16. EASSON E., RUSSELL M.:

"The Cure of Hodgkin's Disease"

British Medical Journal 1 (1963) 1704 - 07

17. EASSON E.C.:
"Long-Term Results of Radical Radiotherapy in Hodgkin's Disease"
Cancer Research 26 (1966) 1244 - 47
18. EDER M., ZAGEL M.:
"Katamnestische Untersuchungen über Altersverteilung, Verlaufsduer und Prognose der Lymphogranulomatose"
Dtsch. Med. Wschr. 87 (1962) 1960 - 66
19. FALK J., HORN G.:
"Über Knochenveränderungen bei der Lymphogranulomatose"
Zentralblatt der Inneren Medizin 9 (1954) 853
20. FEINGOLD D.S., PARRIS E.E.:
"Clinical Evaluation and Radiotherapeutic Management of Hodgkin's Disease and The Malignant Lymphomas"
The New England Journal of Medicine 278 (1968) 892 - 98
21. FISCHER J., ROUX A.:
"Die Problematik der Stadieneinteilung der Lgr und ihre Bedeutung für die zytostatische Behandlung"
Therapiewoche 48 (1967) 1988 - 1991
22. FRANSILA K., KALIMA T., VOUTILAINEN A.:
"Die Bedeutung des klinischen und histopathologischen Bildes für die Prognose der Lgr"
Med. Welt 46 (1968) 2540 - 2543
23. FRESSEN Otto:
"Zur Pathologischen Anatomie und Nosologie der Lymphogranulomatose"
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.
Bd. 9 (1958) 38 - 86
24. FRESSEN Otto:
"The Morphological Determination of the Retro - Thelial System and its Pathogenetic Importance"
Tohoku J. exp. Med. 73 (1960) 1 - 21

25. FRESEN Otto:

"Pathology and Nosology of Hodgkin's Disease"
Tohoku J. exp. Med. 184 (1965) 299 - 309

26. FUCHS W.A., HÄRTEL M.P.:

"Die Prognose des Morbus Hodgkin auf Grund der
Lymphknotenstruktur im Lymphogramm"
Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen
und der Nuklearmedizin 109 (1968) 553 - 563

27. GEMMEL Arthur:

"Menstruation and Pregnancy in Hodgkin's Disease"
Lancet 206 (1923) 543 - 44

28. GLATSTEIN E., TRUBLOOD H.W., ENRIGHT L.P., ROSENBERG S.A.,
KAPLAN H.S.:

"Surgical Staging of Abdominal Involvement in Unselected
Patients with Hodgkin's Disease"
Radiology 97 (1970), 425 - 32

29. GOTHE H.D., POLIWODA H., VOGT H.:

"Über den Verlauf der Lymphogranulomatose während der
Schwangerschaft"
Zentralblatt für Gynäkologie 86 (1964) 109

30. GRACE J.T., MITTELMAN A.:

"Surgery in the management of Hodgkin's disease"
Cancer 19 (1966) 351

31. GREMMEL H., SCHULTE-BRINKMANN W.:

"Zur Diagnostik und Therapie der Knochenbeteiligung
bei Lymphogranulomatose"
Zentralblatt für Chirurgie 88 (1963) 743 - 63 und 942 - 52

32. GROSS R., ZACH J., SCHULTEN H.K.:

"Lymphogranulomatose"
Dtsch. Med. Wschr. 91 (1966) 521 - 529

33. HAMMER B.:
"Zur Behandlung des Lymphogranuloms"
Wiener Med. Wschr. 25/26 (1966) 562 - 65
34. HARDER J.:
"Über Knochenlymphogranulomatose"
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 93
(1960) S. 445 - 454
35. HARTWEG H., BRAUN H.:
"Lymphogranulomatose und Schwangerschaft"
Strahlentherapie 94 (1954) 213 - 222
36. HARTWICH G., SCHLABECK H.:
"Jahreszeitliche Verteilung der Erstmanifestation der
Lymphogranulomatose"
Dtsch. Med. Wschr. 26 (1970) 1387 - 89
37. HECKNER F.:
"Physiologie und Pathophysiologie der weißen Blutzellen"
Landarzt 41 (1965) 1013
38. HEILMEYER L., BEGEMANN H.:
"Blut und Blutkrankheiten"
Handbuch der Inneren Medizin, 2. Bd.
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1968
39. HEILMEYER L., MÖSSNER G., HUNSTEIN W.:
"Die Lymphogranulomatose"
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957) 1046
40. HEILMEYER L., MUSSHOFF K.:
"Die Therapie der Lgr und die Frage ihrer Heilbarkeit"
Münchener Med. Wschr. 109 (1967) 2109 - 2113

41. HOHL K., SARASIN Ph., BESSLER W.:
"Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose.
Zürcher Erfahrungen von 1922 - 1950"
Oncologia 4 (1951) 1
42. JACKSON H., PARKER F.:
"Hodgkin's Disease and Allied Disorders"
Oxford University Press, New York 1947
43. JELLIFFE A.M., THOMSON A.D.:
"The Prognosis in Hodgkin's Disease"
British Journal of Cancer 9 (1955) 21
44. KADIN E.M., GLATSTEIN E., DORFMAN R.F.:
"Clinicopathologic Studies of 117 Untreated Patients
Subjected to Laparotomy for the Staging of Hodgkin's
Disease"
Cancer Vol. 27 No. 6 (1971) 1277 - 1294
45. KAPLAN H.S.:
"Role of intensive radiotherapy in the management of
Hodgkin's Disease"
Cancer (Philadelphia) 19 (1966) 356
46. KARNOFSKY D.A.:
"Chemotherapy of Hodgkin's Disease"
Cancer 19 (1966) 371
47. KUSCHINSKY G., LÜLLMANN H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie S. 268
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972
48. LENNERT K.:
"Pathologie der Halslymphknoten"
Arch. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilkunde 182 (1963)
1 - 124

49. LENNERT K.:
"Über die Berechtigung der Unterscheidung von drei
Lymphogranulomformen von Jackson und Parker"
Verhandlungen Deutsche Ges. Pathol. (1954) 174
50. LENNERT K., HIPPCHEM A.M.:
"Zur Prognose der Lymphogranulomatose. Abhängigkeit
von histologischem Bild, Alter und Geschlecht"
Z. Path. 65 (1954) 378
51. LOBELL M., BOGGS D.R., WINTROBE M.M.:
"The clinical Significance of Fever in Hodgkin's
Disease"
Arch. Intern. Med. 117 (1966) 335 - 342
52. LÜTZENBURGER P., BRANDENBURG J.:
"Lymphogranulomatose und Schwangerschaft"
Zentralblatt für Gynäkologie 88 (1966) 1355 - 61
53. LUKES R.J., CRAVER L.F., HALL Th.C., RAPPOPORT H.,
RUBEN Ph.:
"Report of the Nomenclature Committee"
Cancer Research 26, part 1 (Juni 1966) 1311
54. LULLIES H., TRINCKER D.:
Taschenbuch der Physiologie Bd. I, S. 404 - 14
Gustav Fischer Verlag 1968
55. MATZKER J.:
"Über zeitliches Auftreten, Alters- und Geschlechts-
verteilung sowie histologische Diagnosen von 1553
Fällen von Halslymphknotenbiopsien der Univ.-HNO-Klinik
Mainz"
Zeitschrift für Laringo-, Rhino-, Otologie 46 (1967)
362 - 69
56. MEDINA A., BENNINGHOFF D.L., CANNEL M.R.:
"Extra Nodal Spread of Hodgkin's Disease"
American Journal of Roentgenology 111 (1971) 368 - 75

57. MUSSHOF K., BOUTIS L.:

"Die Behandlungsergebnisse der malignen Lymphogranulomatose in Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren und der Therapie"

Klinische Wochenschrift 57 (1969) 93 - 102

58. MUSSHOF K., BOUTIS L.:

"Die Frage der Heilbarkeit der Lymphogranulomatose, beurteilt nach den Behandlungsergebnissen der Freiburger Medizinischen Klinik"

Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 73 (1967) 323 - 29

59. MUSSHOF K., BOUTIS L., LASZLO A.M., LASZLO I.:

"Prognostische Krankheitssymptome und -zeichen bei M. Hodgkin und ihre Bedeutung für die Therapie der Erkrankung"

Strahlentherapie 131 (1966) 482 - 504

60. MUSSHOF K., BOUTIS L., STRICKSTOCK K.H., MERTEN D.:

"Die Behandlung der Lymphogranulomatose"

Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967) 1603 - 06

61. MUSSHOF K., KALKOFF P., STRICKSTOCK K.H., BÖHMERT A.,
MAYER W., MERTEN D.:

"Zur Strahlenbehandlung der Hodgkin'schen Erkrankung"

Strahlentherapie 141 (1971) 381 - 89

62. MUSSHOF K., RENEMANN H., BOUTIS L., AFKHAM J.:

"Die extranoduläre Lymphogranulomatose-Diagnose, Therapie und Prognose bei zwei unterschiedlichen Formen des Organbefalls"

Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 109 (1968) 776 - 786

63. MUSSHOF K., STAMM H., LUMMEL G., GÖSSEL K.:

"Zur Prognose der Lymphogranulomatose. Klinisches Bild und Strahlentherapie"

Beiträge der Inneren Medizin S. 549

Hrsg. Keiderlein, F.-K. Schattauer Verlag Stuttgart/
New York 1964

64. N.N.:
"Leucocyte Alkaline Phosphatase and Hodgkin's Disease"
British Medical Journal 3 (1968) 390 - 91
65. OBRECHT P., MUSSHOF K., BOUTIS L., STRICKSTOCK K.H.,
WOENCKHAUS H.J., LADOUS A.:
"Zur Frage der chemotherapeutischen Rezidivprophylaxe
bei der malignen Lymphogranulomatose"
Klinische Wochenschrift 46 (1968) 392 - 94
66. OLWENY Charles L.M. et a.:
"Adult Hodgkin's Disease in Uganda"
Cancer Vol. 27 No. 6 (1971) 1295 - 1301
67. PETERS Vera:
"Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's
Disease"
Cancer Research 26 (1966) 1232
68. PETERS Vera:
"Discussion on: Long-Term Results of Radical Radiotherapy
of Hodgkin's Disease"
Cancer Research 26 (1966) 1253
69. PETERS Vera, MIDDLEMISS K.H.C.:
"A Study of Hodgkin's Disease Treated by Irradiation"
American Journal of Roentgenology 79 (1958) 114 - 121
70. PROSNITZ L., SHERWIN B. Nuland, KLIGERMEN M.M.:
"Role of Laparotomy and Splenectomy in the Management
of Hodgkin's Disease"
Cancer 29 (1972) 44 - 50
71. PSCHYREMBEL W.:
Praktische Gynäkologie 395
Walter de Gruyter & Co. Verlag Berlin 1968
72. REISNER, BRADACH:
"Lymphogranulomatose der Knochen"
Röntgenpraxis 5 (1933) 182

73. ROSENBERG Saul A.:

"Report of the Committee on the Staging of Hodgkin's Disease"

Cancer Research 26, part 1 (June 1966) 1310

74. RITTER S., FIRUZIAN N.:

"Beobachtungen zum Schmerzcharakter bei Lymphogranulomatosepatienten mit retroperitonealen Lymphomen"

Med. Welt 49 (1967) 1996 - 3001

75. RUUSKANEN, OLLI, TAPANI VANHA-PERTTULA KAUKO KOUVALAINEN:

"Tonsillectomy, Appendicectomy and Hodgkin's Disease"

Lancet 1 (1971) 1127 - 28

76. SCHICK P.:

"Lymphocytenkinetik bei lymphatischen Systemerkrankungen"

Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 79 (1973) 154 - 58

77. SCHUBERT J.F.C., MARTIN H.:

"Zytostatische Behandlung der Lgr"

Münchener Med. Wschr. 110 (1968) 97 - 100

78. SCHULZ E., JÜNGLING W., HAUSMANN K.:

"Langzeitbehandlung der fortgeschrittenen Lgr mit Vinblastinsulfat"

Klinische Wochenschrift 47 (1969) 183 - 90

79. SHIMKIN M.B., OPPERMANN K.C., BOSTIRK W.L., LOW-BEER B.V.A.:

"Hodgkin's disease: an Analysis of frequency, distribution and mortality at the University of California Hospital 1914 - 1951"

Ann. Int. Med. 42 (1955) 136

80. SIGG R.H.:

"Die Wirkung von zwei Vinca Rosea Alkaloiden auf maligne Zellen bei Morbus Hodgkin, Lymphosarkom und akuter Leukämie in vivo"

Praxis 56 (1967) 1367

81. STRAWITZ J.G., SOKAL J.E., GRACE J.T.jr., MUKHTAR F.,
MOORE G.E.:

"Surgical aspects of hypersplenism in lymphoma and
leukemia"

Surg. Gynec. Obstet. 112 (1961) 89

82. TERPLAN K., MITTELBACH Maria:

"Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen
eigenartigen verallgemeinerten Granulomen der
Lymphknoten"

Virchow's Arch. f. Path. Anat. Bd. 271 (1929) 759

83. UHL N., HANSWALDT Ch., HUNSTEIN W.:

"Jahreszeitliche Verteilung der Erstmanifestation der Lgr"
Verhandlungen der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 73 (1967)
329 - 33

84. VIANNA N.J. et al.:

"Tonsillectomy and Hodgkin's disease: the lymphoid
tissue barrier"

Lancet 1 (1971) 431 - 32

85. VIDEBAEK Aage:

"The Course and Prognosis of Hodgkin's Disease"

Acta Medica Scandinavica 136 (1950) 203

G. L e b e n s l a u f

Am 28. 7. 1946 wurde ich als Tochter des kaufmännischen Angestellten Martin Schwarz und seiner Ehefrau Katharina, geb. Wagner, in Ingolstadt / Donau geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Ingolstadt und ebenfalls das Deutsche Gymnasium, an dem ich im Juli 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zwei Semestern Studium der Germanistik und Anglistik schrieb ich mich im November 1966 an der Medizinischen Fakultät der Universität München ein.

Die Studienzeit verbrachte ich in München und Kiel.

Famuliert habe ich insgesamt fünf Monate, davon zwei Monate in Lima / Peru.

Im Sommer 1973 legte ich an der Universität München mein Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistentin habe ich bisher im Kreiskrankenhaus Miesbach und im Städtischen Krankenhaus München-Harlaching gearbeitet.



